ÉBAUCHE POUR
COMMENTAIRES DU PUBLIC

DRAFT FOR
PUBLIC COMMENTS

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE

RAPPORTS D'ÉVALUATION

2-MÉTHOXYÉTHANOL

2-ÉTHOXYÉTHANOL

2-BUTOXYÉTHANOL

Environnement Canada
Santé Canada

Août 2000

TABLE DES MATIÈRES

RAPPORT D'ÉVALUATION 2-MÉTHOXYÉTHANOL

RAPPORT D'ÉVALUATION 2-ÉTHOXYÉTHANOL

RAPPORT D'ÉVALUATION 2-BUTOXYÉTHANOL

101-01910/

ÉBAUCHE POUR
COMMENTAIRES DU PUBLIC

DRAFT FOR
PUBLIC COMMENTS

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE

RAPPORT D'ÉVALUATION

2-MÉTHOXYÉTHANOL

Environnement Canada
Santé Canada

Août 2000

TABLE DES MATIÈRES

SYNOPSIS 2

1.0 INTRODUCTION 4

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 9

2.1 IDENTITÉ ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 9
2.2 CARACTÉRISATION DE LA PÉNÉTRATION DU 2-MÉTHOXYÉTHANOL DANS L'ENVIRONNEMENT 9
2.2.1 Production, importation et utilisations 9
2.2.2 Sources et rejets 10
2.2.2.1 Sources naturelles 10
2.2.2.2 Sources anthropiques 10
2.3 CARACTÉRISATION DE L'EXPOSITION 11
2.3.1 Devenir dans l'environnement 11
2.3.1.1 Air 11
2.3.1.2 Eaux de surface 11
2.3.1.3 Eaux souterraines 11
2.3.1.4 Sols 11
2.3.1.5 Biote 12
2.3.1.6 Distribution dans l'environnement 12
2.3.2 Concentrations dans l'environnement 13
2.3.2.1 Étude sur l'exposition dans plusieurs milieux 13
2.3.2.2 Air ambiant 13
2.3.2.3 Air intérieur 13
2.3.2.3 Eaux de surface 14
2.3.2.4 Eau potable 14
2.3.2.5 Sols 14
2.3.2.6 Aliments 14
2.3.2.7 Produits de consommation 14
2.3.2.8 Modélisation de la fugacité 15
2.4 CARACTÉRISATION DES EFFETS 16
2.4.1 Écotoxicologie 16
2.4.1.1 Organismes terrestres 16
2.4.1.2 Organismes aquatiques 16
2.4.2 Animaux de laboratoire et essais in vitro 16
2.4.2.1 Toxicocinétique et métabolisme 17
2.4.2.2 Toxicité aiguë 17
2.4.2.3 Toxicité à court terme 18
2.4.2.4 Toxicité subchronique 18

2.4.2.4.1 Ingestion....18
2.4.2.4.2 Inhalation....19
2.4.2.4.3 Application cutanée....19
2.4.3.5 Toxicité chronique et cancérogénicité....19
2.4.2.6 Génotoxicité....19
2.4.2.6.1 Études *in vitro*....20
2.4.2.6.2 Études *in vivo*....20
2.4.2.7 Toxicité pour le développement....21
2.4.2.7.1 Ingestion....21
2.4.2.7.2 Inhalation....21
2.4.2.7.3 Application cutanée....22
2.4.2.8 Toxicité pour la reproduction....22
2.4.2.8.1 Effets sur le système reproducteur des mâles....22
2.4.2.8.2 Effets sur le système reproducteur des femelles....23
2.4.2.9 Immunotoxicité....24
2.4.2.10 Neurotoxicité....24
2.4.3 Êtres humains....25
2.4.3.1 Rapports de cas....25
2.4.3.2 Études cliniques....25
2.4.3.3 Études épidémiologiques....25
2.4.4 Effets atmosphériques abiotiques....26

3.0 ÉVALUATION PROPOSÉE DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999....28

3.1 LCPE 1999, 64 a) : ENVIRONNEMENT....28
3.1.1 Paramètres de l'évaluation....28
3.1.2 Évaluation du risque environnemental....28
3.1.2.1 Organismes terrestres....28
3.1.2.1.1 Faune....28
3.1.2.1.2 Organismes telluriques....29
3.1.2.2 Organismes aquatiques....30
3.1.2.3 Incertitude....30
3.2 LCPE 1999, 64b) : ENVIRONNEMENT ESSENTIEL POUR LA VIE....31
3.3 LCPE 1999, 64c) : SANTÉ HUMAINE....31
3.3.1 Estimations de l'exposition possible chez les humains....31
3.3.2 Caractérisation du risque pour la santé humaine....33
3.3.3 Incertitudes et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine....35
3.4 CONCLUSIONS PROPOSÉES....36
3.5 CONSIDÉRATIONS RELATIVES AU SUIVI (MESURES À PRENDRE)....37

4.0 BIBLIOGRAPHIE.....38

ANNEXE A: STRATÉGIES DE RECHERCHE UTILISÉES POUR RELEVER LES DONNÉES PERTINENTES.....53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Estimations de l'absorption de 2-méthoxyéthanol par les Canadiens adultes (pire scénario/valeurs limitantes).....55

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

AMA	acide méthoxyacétique
CAS	*Chemical Abstracts Service*
CD_5	concentration dangereuse pour 5 % de l'espèce expérimentale
CFC	chlorofluorocarbone
CL_{50}	concentration létale médiane
CMEO	concentration minimale avec effet observé
CSEO	concentration sans effet observé
DL_{50}	dose létale médiane
FBC	facteur de bioconcentration
i.c.	intervalle de confiance
kg-mc	kilo de masse corporelle
K_{oe}	coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LCPE 1999	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*
LSP	Liste des substances d'intérêt prioritaire
MALD	méthoxyacétaldéhyde
PCOP	potentiel de création d'ozone photochimique
PDO	potentiel de destruction de l'ozone
PRP	potentiel de réchauffement de la planète
RR	risque relatif
VCT	valeur critique de la toxicité
VEE	valeur estimée de l'exposition
VESEO	valeur estimée sans effet observé

Synopsis

On ne produit pas de 2-méthoxyéthanol dans le commerce au Canada, ce composé étant surtout importé. Il facilite le traitement chimique de certains produits et entre dans la composition d'autres préparations. L'usage de 2-méthoxyéthanol a diminué au cours des dernières années, le composé ayant en partie été remplacé par d'autres substances dans quelques pays. Tous les rejets déclarés dans l'environnement étaient des rejets atmosphériques.

Le 2-méthoxyéthanol réagit avec les radicaux hydroxyles présents dans l'air et a une demi-vie d'environ 18 heures. On estime que le 2-méthoxyéthanol libéré dans l'air y demeurera en grande partie, mais une proportion appréciable du composé ira dans le sol et l'eau. Le 2-méthoxyéthanol se biodégrade dans les eaux de surface et dans la partie aérobie du sol, avec une demi-vie estimative de 1 à 4 semaines. Le composé persiste un peu plus longtemps dans des conditions anaérobies. Le 2-méthoxyéthanol se caractérise par un très faible coefficient de partage entre l'octanol et l'eau, si bien qu'on ne s'attend pas à une bioaccumulation importante. On possède très peu de données sur les concentrations du 2-méthoxyéthanol dans l'environnement, au Canada et ailleurs.

Il existe néanmoins des données sur la toxicité du produit pour les organismes aquatiques, y compris les microorganismes, les invertébrés et les poissons. Le 2-méthoxyéthanol ne s'avère pas très toxique pour ces organismes; ainsi, la CL_{50} dépassait la plus forte concentration testée dans plusieurs études.

Faute de données de surveillance de l'environnement suffisantes, le degré d'exposition utilisé pour l'évaluation environnementale a été estimé par modélisation. Les concentrations estimatives de 2-méthoxyéthanol dans l'environnement sont de plusieurs ordres de grandeurs en deçà des seuils des effets nocifs établis pour les organismes sensibles.

Le 2-méthoxyéthanol ne participe pas à la destruction de l'ozone stratosphérique et ne joue pas un grand rôle dans les changements climatiques, ni dans la formation d'ozone troposphérique.

Après consultation d'une base de données relativement importante sur des animaux de laboratoire, il appert que le 2-méthoxyéthanol s'associe à une vaste gamme d'effets nocifs sur la santé, y compris des effets graves et irréversibles (à savoir tératogènes), quelques-uns se manifestant même à des taux d'exposition relativement bas. En dépit de données restreintes, il est peu probable que la population soit fort exposée au produit dans l'environnement, car on l'utilise de moins en moins depuis quelques années et on le remplace par d'autres composés moins dangereux. Il existe un grand écart entre la pire exposition qui pourrait survenir dans l'environnement et la concentration la plus faible avec effet toxique pour le développement relevée dans les études toxicologiques sur des animaux de laboratoire. Néanmoins, on ne possède pas assez de données pour établir si la marge entre l'exposition

potentielle la plus grave, à partir des produits de consommation, et la concentration la plus faible entraînant des effets est suffisante.

Compte tenu de ce qui précède, on conclut que le 2-méthoxyéthanol ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie. Il se peut que la quantité ou la concentration ou les conditions dans lesquelles le 2-méthoxyéthanol pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement constitue au Canada un danger pour la vie ou la santé humaines. En conséquence, il est proposé de le considérer comme « toxique » au sens de l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE 1999).

Il est en outre recommandé qu'on recueille des données supplémentaires sur les modalités d'utilisation du 2-méthoxyéthanol au Canada, surtout par rapport à sa présence dans les produits de consommation. Enfin, il est recommandé qu'on supprime ou réduise le plus possible les risques d'exposition pour la population, étant donné la toxicité du produit.

1.0 INTRODUCTION

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE 1999) exige des ministres fédéraux de l'Environnement et de la Santé qu'ils préparent et publient une liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP) identifiant les substances chimiques, les groupes de substances chimiques, les effluents et les déchets qui peuvent être nocifs pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine. La Loi exige également des deux ministres qu'ils évaluent ces substances et qu'ils déterminent si elles sont « toxiques », ou si elles sont susceptibles de le devenir, au sens de l'article 64 de la Loi :

> [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :
> *a*) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
> *b*) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
> *c*) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Les substances dont l'évaluation révèle la toxicité au sens de l'article 64 peuvent être inscrites dans l'annexe I de la Loi, et on peut envisager, à leur égard, d'éventuelles mesures de gestion du risque, par exemple un règlement, des lignes directrices, des plans de prévention de la pollution ou des codes de pratiques, pour en régir tout aspect du cycle de vie (de la recherche-développement à l'élimination finale en passant par la fabrication, l'utilisation, l'entreposage et le transport).

D'après l'analyse initiale de l'information facilement accessible, les motifs d'évaluation du 2-méthoxyéthanol (ainsi que du 2-éthoxyéthanol et du 2-butoxyéthanol) fournis par la Commission consultative d'experts auprès des ministres sur la deuxième liste de substances d'intérêt prioritaire (Commission consultative, 1995) étaient les suivants :

> Les sources potentielles d'exposition à ces composés comprennent les rejets de diverses utilisations par l'industrie et le grand public. Ces composés sont largement employés comme solvants dans les peintures et les enduits protecteurs, dans les encres d'imprimerie, dans les solvants et les nettoyants industriels, dans la production de plastifiants, comme dégivrants dans les carburants et les liquides de freins d'automobiles et dans la fabrication des produits électroniques. Les effets de l'exposition comprennent des troubles du système nerveux central, du système sanguin, des reins et du foie chez les humains et les animaux. Il importe d'évaluer la présence de ces substances dans l'environnement canadien, l'exposition à celles-ci et les risques qu'elles présentent pour la santé.

On peut obtenir dans des documents connexes des descriptions des méthodes utilisées pour évaluer les effets des substances d'intérêt prioritaire sur l'environnement et la santé humaine. Un document intitulé « Évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire conformément à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Guide, version 1.0, mars 1997 » (Environnement Canada, 1997a) a été publié pour servir de guide à l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire au Canada. On peut acheter ce document en le commandant des :

Publications sur la protection de l'environnement
Direction générale de l'avancement des technologies environnementales
Environnement Canada
Ottawa (Ontario)
K1A 0H3

On peut également l'obtenir par Internet à l'adresse www.ec.gc.ca/cceb1/fre/psap.htm sous le titre de « Guide technique ». Il est à noter que la démarche décrite ici a été modifiée de façon à tenir compte des progrès récents qui ont été réalisés en ce qui a trait aux méthodes d'évaluation du risque et qui seront mentionnés dans les futures versions du guide de l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire.

Les stratégies de recherche employées pour relever les données qui ont servi à évaluer l'entrée et le devenir du produit dans l'environnement, le degré d'exposition et les effets potentiels sur l'environnement (avant octobre 1999) sont exposées à l'annexe A. Les rapports de synthèse ont été dépouillés au besoin. Toutefois, le personnel d'Environnement Canada a examiné d'un œil critique toutes les études originales qui ont servi à déterminer si le 2-méthoxyéthanol était « toxique » au sens des alinéas 64*a)* ou 64*b)* de la LCPE 1999.

La démarche suivie pour évaluer les effets sur la santé humaine est exposée dans la publication de la Direction de l'hygiène du milieu intitulée « *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* -- L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire » (Santé Canada, 1994), qu'on peut obtenir auprès du :

Centre de l'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

ou par les sites Web des publications de la Direction de l'hygiène du milieu (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/dpc.htm). La méthode est également décrite dans un article publié dans le *Journal of Environmental Science and Health - Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* (Meek *et al.*, 1994). À remarquer que la démarche décrite dans cet article a évolué et comporte maintenant des faits récents relativement aux méthodes d'évaluation du risque qui sont décrits sur la page Web de la Division des substances environnementales (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/dpc/contaminants_env/pesip/pesip.htm) et qui seront abordés dans des éditions futures du document sur la méthode d'évaluation des effets sur la santé humaine.

La méthode retenue pour l'évaluation du 2-méthoxyéthanol a forcément ses limites étant donné

le nombre extrêmement restreint de données disponibles permettant d'estimer le degré d'exposition de la population. Par ailleurs, depuis quelques années, on recourt considérablement moins à ce composé dans le monde, car d'autres substances moins nocives l'ont remplacé. De fait, l'information existante indique qu'on n'a pas fabriqué de 2-méthoxyéthanol au Canada au cours des dernières années. Puisque des mesures ont été implantées pour réduire le taux d'exposition de la population, on a analysé les données disponibles pour déterminer si la substance en question devait ou non être jugée « toxique » au sens de l'alinéa 64*c)* de la LCPE 1999 et établir si les mesures actuelles protègent adéquatement la santé.

En raison des objectifs limités de l'évaluation préliminaire, on a comparé les concentrations minimales avec effet observé relevées dans les sources secondaires au pire scénario ou aux valeurs limitantes d'exposition. La pertinence de ces fourchettes de valeurs assez grossières a été examinée en regard du taux d'absorption, estimé pour diverses sources après une analyse primaire des rares données canadiennes sur l'exposition à des sources variables, dont le milieu naturel et les produits de consommation. L'exercice a permis de cerner les aspects sur lesquels on devrait recueillir des données supplémentaires avant d'établir si les mesures actuelles visant à atténuer le taux d'exposition de la population sont efficaces.

Les données se rapportant aux effets du 2-méthoxyéthanol sur la santé ont principalement été repérées grâce à un rapport de synthèse préparé par BIBRA International en 1996, puis actualisé et modifié en 1998 (*BIBRA International*, 1996/Santé Canada, 1998). Les données pertinentes relevées après cette date sont résumées dans Santé Canada (1999). L'annexe A présente un aperçu des stratégies de recherche employées pour trouver les données pertinentes relatives aux effets sur la santé qui datent de 1996 à octobre 1999.

Les parties du Rapport d'évaluation et la documentation complémentaire (Environnement Canada, 1999) qui concernent l'évaluation environnementale du 2-méthoxyéthanol ont été rédigées ou révisées par les membres du Groupe-ressource environnementale établi par Environnement Canada pour étayer l'évaluation environnementale :

D. Boersma, Environnement Canada
R. Breton, Environnement Canada
P. Cureton, Environnement Canada
N. Davidson, Environnement Canada
R. Desjardins, Environnement Canada
L. Hamel, *Union Carbide Canada Inc.*
B. Lee, Environnement Canada
S. Lewis, Association canadienne des fabricants de produits chimiques
B. Sebastien, Environnement Canada
K. Taylor, Environnement Canada (responsable de l'évaluation environnementale)

Ont également examiné la documentation complémentaire (Environnement Canada, 1999) et les parties du Rapport d'évaluation concernant l'évaluation environnementale :

S. Dobson, *Institute of Terrestrial Ecology*
C. Staples, *Assessment Technologies Inc.*

Les parties du Rapport d'évaluation sur la santé ont été rédigées par les fonctionnaires que voici de Santé Canada, qui ont aussi mis à jour la documentation complémentaire :

H. Hirtle
K. Hughes
M.E. Meek
L. Turner

La justesse de l'information et la solidité des conclusions qui apparaissent dans la partie de l'évaluation sur la santé ont été examinées et confirmées par écrit par :

M. Dourson, *TERA*
J.B. Knaak, *Oxychem* (à la retraite)
R.A. Rudel, *Silent Spring Institute*

Les sections du Rapport d'évaluation ayant trait à la santé ont été examinées et approuvées par l'assemblée de la Gestion des risques de la Direction générale de la protection de la santé (Santé Canada).

L'ensemble du Rapport d'évaluation a été révisé et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé Canada.

Le texte du Rapport a été construit de façon à aborder en premier lieu les effets sur l'environnement [qui sont utiles à la détermination du caractère « toxique » de la substance au sens des alinéas 64*a)* et *b)*], puis les effets sur la santé humaine [utiles à la détermination du caractère « toxique » au sens de l'alinéa 64*c)*].

On peut obtenir un exemplaire du présent Rapport d'évaluation, sur demande, à

L'Informathèque
Environnement Canada
Rez-de-chaussée, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou sur Internet à l'adresse suivante :

www.ec.gc.ca/cceb1/fre/public/index_f.html

On peut obtenir la documentation complémentaire inédite qui renferme des renseignements supplémentaires en s'adressant à la :

Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux
Environnement Canada
14e étage, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou au

Centre d'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

2.1 Identité et propriétés physico-chimiques[1]

Le 2-méthoxyéthanol a pour formule moléculaire empirique $C_3H_8O_2$, sa formule développée est $CH_3OCH_2CH_2OH$ et son poids moléculaire s'élève à 76,1 g/mole. Il porte le numéro 109-86-4 au registre du *Chemical Abstracts Service* (CAS). Le 2-méthoxyéthanol est un liquide visqueux et incolore, d'une solubilité de 500 000 mg/L dans l'eau (DMER et AEL, 1996). Son coefficient de partage entre l'octanol et l'eau (log K_{oe}) est de –0,77 (Hansch et Leo, 1985); il a une tension de vapeur de 1 300 Pa à 25 °C (Riddick *et al.*, 1986) et une constante de la loi de Henry égale à 0,198 Pa·m^3/mole (valeur théorique) (DMER et AEL, 1996). Le facteur de conversion du 2-méthoxyéthanol dans l'air correspond à 1 ppm = 3,11 mg/m^3.

Le 2-méthoxyéthanol fait partie du groupe de composés chimiques parfois baptisés « éthers glycoliques ».

Parmi ses synonymes, mentionnons le 2-méthoxy-1-éthanol, l'éther d'éthylène glycol et de monométhyle et le méthyl Cellosolve.

2.2 Caractérisation de la pénétration du 2-méthoxyéthanol dans l'environnement

2.2.1 Production, importation et utilisations

Selon les données que 10 entreprises ont fournies à Environnement Canada dans le cadre d'une enquête effectuée aux termes de l'article 16 de la LCPE (Environnement Canada, 1997b), on n'a pas fabriqué ni exporté de 2-méthoxyéthanol au Canada en 1995 et 1996. Les mêmes données révèlent toutefois qu'on a importé 1 016 tonnes du produit en 1995 et 486 tonnes en 1996.

Le 2-méthoxyéthanol entre dans la fabrication des peintures, des enduits, des encres, des nettoyants, des produits à polir, des fluides hydrauliques de frein et du carburéacteur. Il trouve de nombreuses applications comme solvant, produit intermédiaire et coupleur de solvant dans les mélanges et les préparations à base d'eau (Stemmler *et al.*, 1997). Les données présentées à Environnement Canada en vertu de l'article 16 de la LCPE montrent qu'on a respectivement utilisé 104 et 34 tonnes de 2-méthoxyéthanol au Canada en 1995 et 1996, essentiellement pour faciliter les réactions chimiques et préparer divers mélanges (Environnement Canada, 1997b). On recourt moins au 2-méthoxyéthanol

[1] La documentation complémentaire ayant trait à l'environnement (Environnement Canada, 1999) donne une liste plus complète des fourchettes de valeurs signalées et des critères gouvernant la sélection des propriétés physico-chimiques.

depuis quelques années, car ce produit a été remplacé en partie par d'autres substances dans certains pays.

L'analyse des données de surveillance recueillies par le ministère du Travail de l'Ontario entre 1983 et 1994 (Rachamin *et al.*, 1996) révèle que la plupart des industries rapportant une concentration de 2-méthoxyéthanol supérieure à la limite de détection dans l'air ambiant étaient des imprimeries commerciales ou des fabricants de petits appareils électroménagers, de machines et d'équipement.

2.2.2 Sources et rejets

2.2.2.1 Sources naturelles

Le 2-méthoxyéthanol n'existe pas à l'état naturel (U.S. EPA, 1986; OMS, 1990). Aucune réaction connue n'entraîne la production *in situ* de 2-méthoxyéthanol ou d'autres éthers glycoliques et leur rejet dans l'atmosphère (Rogozen *et al.*, 1987).

2.2.2.2 Sources anthropiques

Les rejets de 2-méthoxyéthanol dans l'environnement immédiat signalés dans le cadre de l'Inventaire national des rejets de polluants totalisaient 17,0 tonnes en 1994 (INRP, 1996). Une usine du sud de l'Ontario est à l'origine de ces émissions, toutes atmosphériques de nature. La même année, les transferts de 2-méthoxyéthanol en vue de leur élimination hors des lieux, dans un incinérateur, se chiffraient à 2,12 tonnes. Enfin, 0,07 tonne de 2-méthoxyéthanol a servi à la récupération de l'énergie en 1994 (INRP, 1996).

En 1995, les rejets de 2-méthoxyéthanol dans l'environnement immédiat rapportés par des entreprises à l'Inventaire national des rejets de polluants s'établissaient à 6,3 tonnes (INRP, 1998). La totalité du polluant a été libérée dans l'atmosphère par les cheminées d'une usine du sud de l'Ontario. Les transferts de 2-méthoxyéthanol en prévision de sa destruction hors des lieux s'élevaient à 33,9 tonnes en 1995 (INRP, 1998). Aucun rejet de 2-méthoxyéthanol n'a été signalé à l'Inventaire national des rejets de polluants en 1996 (INRP, 1998).

D'après les données recueillies lors de l'enquête effectuée aux termes de l'article 16 de la LCPE (les exigences de déclaration diffèrent de celles de l'Inventaire national des rejets de polluants), on a rejeté 8,7 tonnes de 2-méthoxyéthanol dans l'atmosphère au Canada, en 1996 (Environnement Canada, 1997b).

L'Association canadienne des fabricants de produits chimiques (1997) rapporte des émissions de 3,0, de 0,036, de 0,02 et de 0,009 tonnes de 2-méthoxyéthanol pour ses membres en 1992, 1993, 1994 et 1995, respectivement. Les rejets venaient tous de la même entreprise. Les rejets déclarés se chiffraient à 0,006 tonne en 1996, à 0 tonne en 1997 (Association canadienne des fabricants de

produits chimiques, 1999a) et à 0 tonne en 1998 (Association canadienne des fabricants de produits chimiques, 1999b).

2.3 Caractérisation de l'exposition

2.3.1 Devenir dans l'environnement

2.3.1.1 Air

Étant donné sa grande volatilité (tension de vapeur de 1 300 Pa à 25 °C), le 2-méthoxyéthanol devrait surtout se retrouver dans l'air. Howard *et al.* (1991) situent la demi-vie du composé entre 5,7 et 57 heures dans l'atmosphère, d'après la constante de vitesse de sa réaction avec les radicaux hydroxyles. L'*Environmental Protection Agency* des États-Unis (U.S. EPA, 1986) fixe la demi-vie du 2-méthoxyéthanol à 17,5 heures en fonction de la réaction de ce composé avec les radicaux hydroxyles présents dans l'air ambiant à raison de $8{,}0 \times 10^5$ molécules de radicaux/cm^3.

2.3.1.2 Eaux de surface

Le 2-méthoxyéthanol s'évapore rapidement à la surface de l'eau. Sa demi-vie est estimée à 2,8 heures (Lyman *et al.*, 1982).

Le 2-méthoxyéthanol pourrait se biodégrader de manière sensible dans l'eau naturelle (U.S. EPA, 1986). Howard *et al.* (1991) situent la demi-vie du composé dans cet élément entre 1 et 4 semaines, avec une biodégradation aérobie sans acclimatation.

2.3.1.3 Eaux souterraines

Selon Howard *et al.* (1991), le composé a une demi-vie de 2 à 8 semaines dans les eaux souterraines, compte tenu d'une biodégradation aérobie sans acclimatation.

2.3.1.4 Sols

La grande solubilité dans l'eau et le faible K_{oc} (U.S. EPA, 1986) du 2-méthoxyéthanol devraient permettre à ce dernier de se déplacer très facilement dans le sol, mais une grande partie du composé s'évaporerait à la surface du sol.

Howard *et al.* (1991) établissent la demi-vie du composé dans les sols aérobies entre 1 et 4 semaines, en supposant une biodégradation aérobie sans acclimatation. La bactérie tellurique *Alcaligenes* MC11 oxyde le 2-méthoxyéthanol en acide 2-méthoxyacétique (AMA) et s'en sert comme source de carbone (Harada et Nagashima, 1975). *Pseudomonas* sp. 4-5-3, *Xanthobacter autotrophicus* EC1-2-1 et une bactérie simplement baptisée « souche MC2-2-1 » pourraient aussi

tirer le carbone dont elles ont besoin pour croître dans des conditions aérobies du 2-méthoxyéthanol (Kawai, 1995).

La demi-vie du 2-méthoxyéthanol dans les sols aérobies se situe entre 4 et 16 semaines, compte tenu de la demi-vie du composé en milieu aqueux aérobie, avec biodégradation sans acclimatation (Howard *et al*, 1991).

2.3.1.5 Biote

Le facteur de bioconcentration (FBC) du 2-méthoxyéthanol a été estimé à 0,15, étant donné sa valeur log K_{oe} de –0,77. Ce calcul repose sur l'équation proposée par Lyman *et al.* (1982) : log FBC = 0,76 log K_{oe} – 0,23 (U.S. EPA, 1986). L'accumulation de 2-méthoxyéthanol dans les organismes aquatiques s'avérerait donc négligeable.

2.3.1.6 Distribution dans l'environnement

Le 2-méthoxyéthanol ne devrait pas beaucoup s'adsorber aux solides en suspension ni aux sédiments à cause de sa grande solubilité dans l'eau et de sa faible valeur log K_{oe} (U.S. EPA, 1986). Par ailleurs, les propriétés physico-chimiques du 2-méthoxyéthanol signifient que le composé devrait s'évaporer ou se lixivier rapidement dans le sol (Howard, 1990).

On a estimé la répartition des rejets de 2-méthoxyéthanol dans l'air, l'eau ou le sol à l'aide d'un modèle de fugacité de niveau III (DMER et AEL, 1996). Les valeurs retenues pour les paramètres de départ étaient les suivantes : poids moléculaire, 76,1 g/mole; tension de vapeur, 1 300 Pa; solubilité dans l'eau, 500 000 mg/L; log K_{oe}, –0,77; constante de la loi de Henry, 0,198 Pa·m^3/mole; demi-vie[2] dans l'air, 55 heures; demi-vie dans l'eau, 550 heures; demi-vie dans le sol, 550 heures; demi-vie dans les sédiments, 1 700 heures. Pour la modélisation, on a retenu un taux d'émission hypothétique de 1 000 kg/heure, même si ce taux ne modifie en rien la distribution estimée en pourcentage. Quand il y a émission de 2-méthoxyéthanol dans l'air, le critère d'équilibre (CEQ) du modèle de fugacité de niveau III prévoit qu'environ 50 % du composé se retrouvera dans l'air, contre 25 % environ dans le sol et autant dans l'eau. Si le rejet s'effectuait dans l'eau, plus de 99 % du composé y resterait. Enfin, libéré dans le sol, environ 75 % du 2-méthoxyéthanol se retrouverait dans le sol et 25 % dans l'eau (DMER et AEL, 1996).

---

[2] DMER et AEL (1996) ont utilisé une fourchette de demi-vies (<10 heures, 10 à 30 heures, 30 à 100 heures, etc.) pour chaque milieu. Les auteurs classent la substance dans la fourchette appropriée en fonction de sa demi-vie, d'après les données disponibles sur la persistance du composé. La moyenne géométrique de la fourchette sert de paramètre de départ dans le modèle de fugacité. La demi-vie du 2-méthoxyéthanol dans l'atmosphère, par exemple, a été estimée entre 30 et 100 heures. C'est la moyenne géométrique de cet intervalle (55 heures) qui est ensuite appliquée au modèle. On a choisi des valeurs prudentes pour la persistance (à savoir, demi-vie plus longue et non plus brève) afin de ne pas sous-estimer ce facteur.

2.3.2 Concentrations dans l'environnement

On possède très peu de données sur les concentrations du 2-méthoxyéthanol dans l'environnement au Canada et ailleurs (U.S. EPA, 1986; OMS, 1990). Une étude a été entreprise pour déterminer les concentrations du composé dans divers milieux auxquels les humains sont exposés au Canada, notamment l'eau potable, l'air intérieur et l'air extérieur (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998), ainsi qu'on pourra le lire à la section 2.3.2.1. Les sections qui suivent fournissent d'autres précisions sur les concentrations du 2-méthoxyéthanol dans divers milieux.

2.3.2.1 Étude sur l'exposition dans plusieurs milieux

Le degré d'exposition de 50 participants à divers produits chimiques organiques volatils a été mesuré dans le cadre d'une étude sur plusieurs milieux, au Canada (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998). Trente-cinq personnes ont été choisies au hasard dans la région métropolitaine de Toronto (Ontario), six dans la circonscription Queens en Nouvelle-Écosse et neuf à Edmonton, en Alberta. Dans chaque cas, on a recueilli des échantillons d'eau potable et d'air (intérieur, extérieur, individuel) pendant 24 heures. On n'a malheureusement pas déterminé si les aliments et les boissons renfermaient du 2-méthoxyéthanol. La concentration de 2-méthoxyéthanol était inférieure à la limite de détection (0,06 µg/L) dans tous les échantillons d'eau potable. Le composé n'a pas non plus été décelé (<5 $\mu g/m^3$) dans les prélèvements d'air intérieur, extérieur et individuel.

2.3.2.2 Air ambiant

Outre l'étude mentionnée à la section 2.3.2.1, on n'a retrouvé aucune donnée sur la concentration de 2-méthoxyéthanol dans l'air ambiant au Canada.

2.3.2.3 Air intérieur

Six échantillons d'air ont été prélevés dans des habitations du nord de l'Italie en 1983–1984, puis analysés par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse en vue d'identifier plusieurs polluants organiques. Dans un cas, la concentration de 2-méthoxyéthanol s'élevait à 70 $\mu g/m^3$; dans les cinq autres échantillons cependant, elle était inférieure à la limite de détection (non précisée) (De Bortoli *et al.*, 1986).

Dans le cadre d'une étude effectuée en Allemagne, on a prélevé des échantillons d'air intérieur après imperméabilisation du parquet en bois d'une salle de classe, dans une école, avec un produit contenant du 2-méthoxyéthanol. Les concentrations de 2-méthoxyéthanol dans les échantillons prélevés 10, 18, 25, 35, 52 et 90 jours après les travaux se chiffraient respectivement à 220, 150, 180, 160, 59 et 26 $\mu g/m^3$ (Schriever et Marutzky, 1990).

2.3.2.3 Eaux de surface

On ne possède pas de données sur la concentration de 2-méthoxyéthanol dans les eaux de surface au Canada ou ailleurs dans le monde.

2.3.2.4 Eau potable

Le 2-méthoxyéthanol est au nombre des contaminants retrouvés dans les échantillons d'eau potable analysés entre juin 1977 et novembre 1980 lors d'une enquête entreprise dans 12 villes américaines (Lucas, 1984). La concentration du composé n'a pas été précisée, mais elle était inférieure à 1 µg/L.

2.3.2.5 Sols

Aucune donnée sur la concentration de 2-méthoxyéthanol dans le sol au Canada ou ailleurs n'a été relevée.

2.3.2.6 Aliments

Il n'existe pas de données sur la concentration de 2-méthoxyéthanol dans les aliments.

2.3.2.7 Produits de consommation

Les éthers glycoliques servent de solvants dans certains produits de consommation comme les peintures, les diluants et les nettoyants. Aucun règlement canadien ne fixe la concentration admissible d'éther glycolique, y compris de 2-méthoxyéthanol, dans les produits de consommation (Santé Canada, 1998a). On n'a pas décelé de 2-méthoxyéthanol dans les émissions de 13 produits de consommation, y compris des nettoie-vitres, des produits de nettoyage tout usage, des peintures, des dissolvants pour vernis à ongles et des colorants capillaires (produits susceptibles de renfermer des éthers glycoliques, selon l'information disponible) achetés dans la région d'Ottawa (Ontario) (Cao, 1999). Les éthers glycoliques, dont le 2-méthoxyéthanol, ne sont pas homologués comme matière active pouvant entrer dans les préparations thérapeutiques au Canada (Santé Canada, 1998b). Parmi les cosmétiques dont l'usage est autorisé au Canada, un dissolvant pour vernis à ongles contenait de 30 à 100 % de 2-méthoxyéthanol (Santé Canada, 1998c); le 2-méthoxyéthanol entre aussi dans la fabrication d'un insecticide pour plantes ornementales (Santé Canada, 1998d).

Aux États-Unis, les nettoyants tout usage peuvent renfermer jusqu'à 2 % de 2-méthoxyéthanol et les nettoyants pour métaux jusqu'à 6 % (Flick, 1986, 1989). Versar Inc. (1986) signale que le vernis contient 1,1 % de 2-méthoxyéthanol. La base de données toxicologiques cliniques sur les produits commerciaux indique qu'un produit de consommation de la catégorie « enduits/encres » (dans laquelle on retrouve les peintures, les vernis, les matériaux d'étanchéité, les enduits divers, les marqueurs et des articles analogues) et deux produits de la catégorie « diluants/décapants » libèrent du 2-méthoxyéthanol

(CARB, 1991). Un rapport récapitulatif sur les émissions de 2-méthoxyéthanol par les substances répertoriées dans la base de données expérimentales sur les matériaux de la NASA et de McDonnell Douglas révèle que cinq adhésifs rejettent de 1,2 à 30 µg de 2-méthoxyéthanol par gramme de produit (médiane de 2,1 µg/g de produit); un tissu en libérait 0,33 µg/g de produit et sept produits de la catégorie « stylos/encres » en dégageaient de 1,6 à 960 µg/g de produit (médiane de 38 µg/g de produit) (CARB, 1991).

Dans une étude italienne, on a mesuré la concentration de 2-méthoxyéthanol dans l'espace de tête d'un récipient contenant une cire liquide pour le marbre, la céramique et le linoléum (Knöppel et Schauenburg, 1989). Selon le registre suédois des produits de 1993, le 2-méthoxyéthanol entre dans la fabrication de 23 produits, pour un total de 260 à 262 tonnes de 2-méthoxyéthanol par année (Johanson et Rick, 1996).

2.3.2.8 Modélisation de la fugacité

Les concentrations de 2-méthoxyéthanol dans l'environnement ont été estimées par modélisation au moyen de ChemCan v. 4.0. Ce modèle régional de la fugacité de niveau III a été mis au point pour étudier le devenir des produits chimiques dans l'environnement canadien. ChemCan calcule la répartition des produits chimiques dans divers milieux, les taux de transport et de transformation ainsi que les concentrations moyennes dans 24 régions ou écozones du Canada. Le rejet de 2-méthoxyéthanol le plus important rapporté récemment au Canada atteignait 17 tonnes. On le doit aux émissions atmosphériques d'une usine du sud de l'Ontario en 1994 (INRP, 1996). La région des « plaines de forêts mixtes de l'Ontario » a donc été retenue pour la modélisation du 2-méthoxyéthanol avec ChemCan. Le taux d'entrée a été fixé à 1,941 kg de 2-méthoxyéthanol à l'heure, uniquement dans l'atmosphère. Les valeurs de départ étaient les suivantes : poids moléculaire, 76,1 g/mole; tension de vapeur, 1 300 Pa; solubilité dans l'eau, 500 000 mg/L; log K_{oe}, –0,77; constante de la loi de Henry, 0,198 Pa·m^3/mole; demi-vie dans l'air, 55 heures; demi-vie dans l'eau, 550 heures; demi-vie dans le sol, 550 heures; demi-vie dans les sédiments, 1 700 heures. Les paramètres environnementaux de l'écozone ontarienne des plaines de forêts mixtes étaient les suivants : superficie, 169 000 km^2; partie de la région couverte d'eau, 43,8 %; hauteur moyenne de la colonne d'air, 2 km; profondeur moyenne de l'eau, 20 m; épaisseur moyenne du sol, 10 cm; temps de séjour dans l'air, 1,71 jour; temps de séjour dans l'eau, 618 jours; température ambiante, 7,4 °C.

ChemCan v. 4.0 prédit la concentration de 2-méthoxyéthanol que voici dans le sud de l'Ontario : 0,146 ng/m^3 dans l'air; $4,8 \times 10^{-5}$ µg/L dans l'eau; $9,4 \times 10^{-4}$ ng/g de poids sec dans le sol; $2,34 \times 10^{-5}$ ng/g de poids sec dans les sédiments. Ces estimations reposent sur les concentrations moyennes dans la région. Les concentrations réelles à proximité des rejets dépasseront donc celles indiquées par le modèle.

2.4 Caractérisation des effets

2.4.1 Écotoxicologie

2.4.1.1 Organismes terrestres

On ne possède pas d'information sur les effets que le 2-méthoxyéthanol pourrait avoir sur la faune. Les données sur les animaux de laboratoire qui ont servi à évaluer les effets sur la santé sont présentées à la section 2.4.2. Selon les résultats des études d'inhalation qu'on y retrouve, le lapin blanc de Nouvelle-Zélande est l'animal le plus sensible au 2-méthoxyéthanol présent dans l'air. En ce qui concerne la toxicité pour le fœtus (perte pondérale, légères anomalies osseuses, hypoplasie des testicules), la concentration minimale avec effet observé (CMEO) s'établit à 10 ppm (31 mg/m^3 ou 3,1 × 10^7 ng/m^3) (Hanley *et al.*, 1984a,b; voir la section 2.4.2.6.1).

2.4.1.2 Organismes aquatiques

Les données sur la toxicité chronique ne portent que sur les protozoaires et les algues. Le flagellé *Chilomonas paramecium* demeure l'organisme le plus sensible avec un seuil de toxicité après 2 jours de 2 200 µg/L, si l'on se fie à l'inhibition de la multiplication des cellules (Bringmann et Kuehn, 1981). L'algue la plus sensible est la cyanophycée *Microcystis aeruginosa*, avec un seuil de toxicité au bout de 8 jours de 100 000 µg/L. Ce résultat repose toujours sur l'inhibition de la multiplication des cellules (Bringmann et Kuehn, 1978). On possède des données sur la toxicité aiguë du composé pour les microorganismes, les invertébrés et les poissons, bien que la CL_{50} du 2-méthoxyéthanol dépasse la plus forte concentration testée dans la majorité des études. Ainsi, la CL_{50} du poisson rouge (*Carassius auratus*) après 24 heures était supérieure à 5 000 000 µg/L (Bridie *et al.*, 1979). Au bout de 96 heures, la CL_{50} de la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) s'élevait à 15 520 000 µg/L (Benville, 1974).

2.4.2 Animaux de laboratoire et essais in vitro

La présente section résume ce que l'on sait des effets du 2-méthoxyéthanol sur les animaux de laboratoire. Comme il est mentionné à la section 1.0, ces données reposent principalement sur le rapport de synthèse rédigé par BIBRA International, mis à jour afin d'inclure les plus récentes informations repérées lors de la consultation en ligne des bases de données (BIBRA International, 1996/Santé Canada, 1998). Les documents originaux ont été vérifiés quand des éclaircissements s'imposaient.

Étant donné l'objectif restreint de la présente évaluation préliminaire, les données relatives aux effets du 2-méthoxyéthanol sur la santé se résument à un aperçu des effets en question. On insiste néanmoins sur la concentration minimale avec effet observé relevée dans les études sur l'exposition répétée qui visaient à préciser l'écart entre le degré d'exposition estimatif de la population et la

concentration entraînant la toxicité; la documentation complémentaire décrit en détail la méthode expérimentale et les résultats (BIBRA International, 1996/Santé Canada, 1998; Santé Canada, 1999).

2.4.2.1 Toxicocinétique et métabolisme

Le 2-méthoxyéthanol s'absorbe facilement après exposition par voie orale, par inhalation ou par pénétration cutanée et gagne toutes les parties de l'organisme ou presque, y compris le fœtus en développement, où la concentration de métabolites peut être plus élevée que chez la mère (Welsch et Sleet, 1987; Sleet *et al.*, 1988; Scott *et al.*, 1989). Les principales voies métaboliques du 2-méthoxyéthanol font intervenir l'oxydation. Dans la première, le 2-méthoxyéthanol est rapidement métabolisé en méthoxyacétaldéhyde (MALD) puis en acide méthoxyacétique (AMA) (vraisemblablement les métabolites actifs) par le truchement des alcool et aldéhyde déshydrogénases. Ensuite, l'AMA se conjugue à la glycine ou est *O*-déméthylé puis oxydé pour donner du dioxyde de carbone; une partie de l'AMA peut aussi être transformée dans le cycle de Krebs. Par ailleurs, il arrive que le 2-méthoxyéthanol soit oxydé par les oxydases P-450 à fonction mixte des microsomes, puis *O*-déméthylé pour produire du formaldéhyde et de l'éthylène glycol. Enfin, le 2-méthoxyéthanol peut se combiner directement aux sulfates ou à l'acide glucuronique.

En général, l'AMA (libre ou conjugué) est le principal métabolite décelé dans l'urine du rat, de la souris et de l'être humain exposés au produit par ingestion ou inhalation; les autres métabolites dans l'urine comprennent l'éthylène glycol (surtout chez le rat exposé de façon répétitive au composé par l'eau potable) (Medinsky *et al.*, 1990) et les produits métaboliques du cycle de Krebs. L'être humain élimine le prétendument métabolite toxique AMA beaucoup plus lentement que le rat, avec des demi-vies dans le sang de 77 et de 19 heures, respectivement (Groeseneken *et al.*, 1989).

La forme acétate du 2-méthoxyéthanol (acétate de 2-méthoxyéthyle), qu'on retrouve couramment dans le milieu de travail, est vite hydrolysée en 2-méthoxyéthanol par les estérases dans plusieurs tissus du corps (OMS, 1990). C'est pourquoi les données sur la toxicité de l'acétate de 2-méthoxyéthyle ont été ajoutées à l'évaluation.

2.4.2.2 Toxicité aiguë

Le 2-méthoxyéthanol se caractérise par une toxicité aiguë faible à moyenne chez les animaux de laboratoire exposés par voir orale, par inhalation ou par pénétration cutanée. La DL_{50} orale se situe habituellement autour de 1 000 mg/kg-mc ou plus (Smyth *et al.*, 1941; Carpenter *et al.*, 1956; ECETOC, 1995). Les effets sublétaux résultant de l'exposition aiguë à des doses plus faibles comprennent des effets toxiques pour le système reproducteur mâle (≥50 mg/kg-mc), une altération des paramètres sanguins (≥200 mg/kg-mc) et des effets sur le foie, le thymus et la rate (300 mg/kg-mc) (Chapin et Lamb, 1984; Anderson *et al.*, 1987; Holloway *et al.*, 1990; Kawamoto *et al.*, 1990; Ku *et al.*, 1994). Le 2-méthoxyéthanol ne sensibilise pas la peau et il est peu probable qu'il irrite la peau ou

les yeux (Carpenter et Smyth, 1946; Jacobs *et al.*, 1987, 1989; Jacobs, 1992; Devillers et Chessel, 1995; Zissu, 1995).

2.4.2.3 Toxicité à court terme

Le thymus, les testicules et le sang du rat restent les organes les plus sensibles au 2-méthoxyéthanol ou à l'acétate de 2-méthoxyéthyle lors d'expositions répétées à court terme, par ingestion, par inhalation ou par application sur la peau (Miller *et al.*, 1981; Grant *et al.*, 1985; Fairhurst *et al.*, 1989; Feuston *et al.*, 1989; Kawamoto *et al.*, 1990; Exon *et al.*, 1991; Smialowicz *et al.*, 1991a; NTP, 1993; Butterworth *et al.*, 1995; Williams *et al.*, 1995). Le poids relatif du thymus diminue chez les rats à qui on administre oralement 50 mg/kg-mc ou plus du composé par jour (4 jours) ou qui sont exposés à une concentration de 300 ppm (933 mg/m^3) ou plus du composé dans l'air (9 jours). Les taux d'exposition supérieurs entraînent des modifications histopathologiques. Des effets histopathologiques ou une réduction du poids des testicules ont aussi été observés chez les rats exposés à environ 88 mg/kg-mc par jour ou 300 ppm (933 mg/m^3) ou plus du produit pendant 9 ou 10 jours, tandis que les rats à qui on avait donné 70 mg/kg-mc par jour ou 300 ppm (933 mg/m^3) ou plus du composé pendant au moins 5 jours présentaient des anomalies au niveau des paramètres sanguins.

En dépit de données moins nombreuses, la souris paraît moins sensible que le rat en ce qui concerne l'induction d'effets sur les organes précités. En effet, le thymus, le sang et les testicules ne présentent des altérations qu'après administration de doses de 1 000, de 500 et de 250 mg/kg-mc par jour (≥4 jours) par voie orale (Nagano *et al.*, 1979, 1984; Miller *et al.*, 1981; Hong *et al.*, 1988) ou exposition à des concentrations de 300, de 300 et de 1 000 ppm (933, 933 et 3 110 mg/m^3) dans l'air (9 jours), respectivement (NTP, 1993). Les données sur la toxicité à court terme du produit pour les autres animaux de laboratoire ne sont pas assez nombreuses pour autoriser une comparaison valable.

2.4.2.4 Toxicité subchronique

2.4.2.4.1 Ingestion

Le thymus, les testicules et le sang sont les principaux organes affectés par le 2-méthoxyéthanol chez les rats exposés de manière subchronique au composé soit par gavage, soit au moyen d'eau potable. Les rats à qui on administre 285 mg/kg-mc par jour (la plus petite dose testée) ou plus du produit par voie orale pendant 6 semaines souffrent d'une atrophie du thymus et des testicules ainsi que d'une altération des paramètres hématologiques (notamment la concentration moyenne d'hémoglobine, l'hématocrite ainsi que la numération des érythrocytes et des leucocytes) (U.S. EPA, 1992). La dégénérescence des testicules, une diminution du poids du thymus et des effets sur le sang (y compris l'anémie, la réduction du nombre de leucocytes et de plaquettes) ont aussi été signalés chez les rats F344/N exposés durant 13 semaines au 2-méthoxyéthanol dans l'eau potable, à une concentration équivalente à une dose de 71 mg/kg-mc par jour ou plus (NTP, 1993). Un peu comme cela s'est produit dans les études à court terme, les souris B6C3F$_1$ sont moins sensibles que les rats au 2-méthoxyéthanol. En effet, les testicules et le thymus ne sont atteints qu'après exposition à des doses de 530 et de 990 mg/kg-mc par jour ou

plus, respectivement, dans l'eau potable, pendant 13 semaines (on ne s'est pas intéressé aux paramètres hématologiques); une dose aussi faible que 492 mg/kg-mc par jour suscite des modifications histopathologiques aux surrénales et à l'hématopoïèse dans la rate (NTP, 1993).

2.4.2.4.2 Inhalation

Les rats Sprague-Dawley exposés par inhalation à 300 ppm (933 mg/m^3) de 2-méthoxyéthanol pendant 13 semaines présentaient une atrophie du thymus et des testicules, accompagnée de modifications histopathologiques aux testicules et d'altérations à plusieurs paramètres sanguins (concentration de leucocytes, de plaquettes et d'hémoglobine) et chimiques (bilan protéique, albumine, globuline). Le seul effet observé aux concentrations inférieures était une perte pondérale chez la femelle à 100 ppm (311 mg/m^3) (Miller *et al.*, 1983; Rao *et al.*, 1983; Hanley *et al.*, 1984a). Les mêmes chercheurs ont remarqué que les testicules du lapin blanc de Nouvelle-Zélande sont plus sensibles à l'exposition au 2-méthoxyéthanol pendant 13 semaines, les tissus de cet organe présentant une dégénérescence à une concentration aussi faible que 30 ppm (93 mg/m^3), alors qu'il y a atrophie lymphoïde du thymus à une concentration de 100 ppm (311 mg/m^3) ou plus. Les paramètres sanguins subissent des modifications (plus faible numération des globules rouges et blancs et des plaquettes, baisse de la concentration d'hémoglobine) à 300 ppm (933 mg/m^3) (Miller *et al.*, 1983).

2.4.2.4.3 Application cutanée

L'exposition par voie cutanée des cobayes à 1 000 mg/kg-mc du composé par jour pendant 13 semaines engendre des effets histopathologiques sur les testicules, plus une réduction du poids des organes et une perte pondérale, et une altération des paramètres hématologiques (légère anémie et diminution du nombre de leucocytes) et chimiques (enzymes du sang et calcium dans l'urine) (Hobson *et al.*, 1986).

2.4.3.5 Toxicité chronique et cancérogénicité

Aucune étude ne portait sur les effets d'une exposition chronique au 2-méthoxyéthanol.

2.4.2.6 Génotoxicité

Bien que le 2-méthoxyéthanol n'ait pas révélé de propriété mutagène dans les essais *in vitro*, il semble que le composé ait une certaine activité clastogène. Des preuves cohérentes indiquent que le premier métabolite, le MALD, est génotoxique pour plusieurs lignées cellulaires. Même si les résultats des études *in vivo* existantes suggèrent que le 2-méthoxyéthanol n'est pas génotoxique pour les cellules somatiques, il se pourrait qu'il engendre des modifications génétiques dans les gonocytes du mâle.

2.4.2.6.1 Études *in vitro*

Le 2-méthoxyéthanol n'a pas d'effet mutagène sur diverses souches de *Salmonella* (McGregor *et al.*, 1983; McGregor, 1984; Zeiger *et al.*, 1992; Hoflack *et al.*, 1995). Par ailleurs, bien que l'AMA, son métabolite primaire, ne soit pas mutagène (McGregor *et al.*, 1983; Hoflack *et al.*, 1995), l'acétaldéhyde intermédiaire (MALD) a une action de ce genre sur une souche, qu'il y ait ou non activation métabolique exogène (Hoflack *et al.*, 1995). L'acétate de 2-méthoxyéthyle n'induit pas d'effet mutagène sur les levures (Abbondandolo *et al.*, 1980), mais il entraîne une mauvaise ségrégation des chromosomes et l'aneuploïdie (Zimmermann *et al.*, 1985; Whittaker *et al.*, 1989). Le 2-méthoxyéthanol n'engendre pas de mutations ponctuelles dans les cellules des mammifères cultivées *in vitro* (McGregor, 1984; Ma *et al.*, 1993; Chiewchanwit *et al.*, 1995). Toutefois, son métabolite, l'acétaldéhyde, augmente le nombre de mutations HPRT et GPT dans les cellules de hamster chinois (Elias *et al.*, 1996).

Quelques résultats indiquent que le 2-méthoxyéthanol et son acétate accroissent le nombre d'aberrations chromosomiques dans les cultures de cellules de mammifères (dont celles de cellules humaines). Si le composé intermédiaire MALD est à l'origine de maintes aberrations chromosomiques dans diverses lignées cellulaires, l'AMA, en revanche, n'en entraîne aucune (Villalobos-Pietrini *et al.*, 1989; Chiewchanwit et Au, 1994; Elias *et al.*, 1996). Le composé-mère et les deux métabolites induisent des micronoyaux dans les cellules de mammifère, l'acétaldéhyde ayant des effets beaucoup plus prononcés que le 2-méthoxyéthanol ou l'AMA (Elias *et al.*, 1996). Aucun résultat concluant n'indique que le 2-méthoxyéthanol suscite des échanges de chromatides sœurs *in vitro*, bien que le MALD et l'AMA le fassent (Villalobos-Pietrini *et al.*, 1989; Loveday *et al.*, 1990; Chiewchanwit et Au, 1994; Elias *et al.*, 1996). Le 2-méthoxyéthanol et le MALD causent l'aneuploïdie ou d'autres anomalies de la mitose *in vitro* (Zimmermann *et al.*, 1985; Whittaker *et al.*, 1989; Elias *et al.*, 1996).

2.4.2.6.2 Études *in vivo*

Le 2-méthoxyéthanol n'induit pas d'aberrations chromosomiques chez le rat ni chez la souris après une exposition unique ou répétée par inhalation, ingestion ou intraveineuse (McGregor *et al.*, 1983; Au *et al.*, 1993). L'acétate de 2-méthoxyéthyle n'engendre pas non plus l'apparition de micronoyaux dans les cellules de la moelle osseuse chez les hamsters à qui on a injecté une seule dose du composé par voie intrapéritonéale (Basler, 1986). Lors de l'essai COMET, l'administration d'une seule dose de 500 mg de 2-méthoxyéthanol/kg-mc par jour ou plus à des rats par gavage a endommagé l'ADN des cellules de la moelle osseuse et des cellules haploïdes dans les testicules. On a aussi observé une baisse de la proportion d'ADN de tête; l'effet était toutefois passager puisqu'il avait disparu 5 semaines après l'exposition (Anderson *et al.*, 1996). Par ailleurs, les spermatozoïdes des souris exposées à plusieurs reprises par inhalation à 500 ppm (1 555 mg/m^3) de 2-méthoxyéthanol pendant 5 jours présentaient des anomalies morphologiques, également relevées chez les souris et les rats à qui on avait administré une dose aiguë de 500 mg/kg-mc ou plus du produit par voie orale (McGregor *et al.*, 1983; Anderson *et*

al., 1987). Malgré cela, les résultats des essais sur les mutations létales dominantes chez les rongeurs ne sont pas concluants (McGregor *et al.*, 1983; Rao *et al.*, 1983; Anderson *et al.*, 1987).

2.4.2.7 Toxicité pour le développement

2.4.2.7.1 Ingestion

Le 2-méthoxyéthanol et l'AMA, son principal métabolite, s'avèrent constamment toxiques pour le développement dans maintes études sur diverses espèces d'animaux de laboratoire à qui ces composés avaient été administrés par voie orale (même si les données ne permettent pas d'évaluer la variation interspécifique de la sensibilité), habituellement à des doses ou à des concentrations inférieures à celles qui s'avérèrent toxiques pour la mère et fréquemment au degré d'exposition le plus bas testé. Ainsi, on observe une diminution du poids du fœtus chez les rates exposées à des doses répétées de 16 mg/kg-mc par jour (la dose la plus faible) ou plus de 2-méthoxyéthanol dans le régime alimentaire durant la gestation. Des malformations apparaissent à des doses de 31 mg/kg-mc par jour ou plus, alors que la toxicité pour la mère ne survient qu'à une dose plus élevée (à savoir ≥140 mg/kg-mc par jour) (Nelson *et al.*, 1989). Plusieurs autres études sur des rats exposés au 2-méthoxyéthanol par leur alimentation ou par gavage (dose unique ou répétée) débouchent sur des résultats analogues (Ritter *et al.*, 1985; Toraason *et al.*, 1985, 1986a,b,c; Toraason et Breitenstein, 1988; Nelson *et al.*, 1991; Sleet *et al.*, 1996). Les malformations touchaient principalement le système cardiovasculaire, les reins et le système squelettique dans bon nombre de cas; à cela s'ajoutent dans quelques cas des problèmes de fonctionnement cardiaque. Une étude signalait des modifications au squelette et une ossification tardive chez les souris ayant reçu à plusieurs reprises une dose assez faible de 2-méthoxyéthanol par voie orale (à savoir ≥31,25 mg/kg-mc par jour). Ces effets s'aggravent quand on augmente la dose, qui devient aussi toxique pour la mère (Nagano *et al.*, 1981, 1984). Le cœur semble être l'organe le plus sensible chez le rat, mais non pas chez la souris, bien que les essais sur cet animal soient moins nombreux. Dans une étude, le système immunitaire en développement de la souris a été atteint, si l'on se fie aux observations sur les cellules du thymus, sur l'expression des antigènes des thymocytes et sur les cellules prolymphoïdes du foie (Holladay *et al.*, 1994). L'administration quotidienne de 12 mg de 2-méthoxyéthanol/kg-mc ou plus par voie orale pendant 25 jours durant la gestation s'avère toxique pour la mère et l'embryon chez le macaque de Buffon. Aucune preuve ne permet toutefois de conclure à l'existence de malformations lorsque la dose ne dépasse pas 36 mg/kg-mc par jour (Scott *et al.*, 1989).

2.4.2.7.2 Inhalation

Dans les essais sur les rats, l'exposition répétée de la mère à une concentration de 50 ppm (156 mg/m^3) de 2-méthoxyéthanol ou plus par inhalation entraîne divers effets sur le développement, notamment de fortes résorptions, une perte de poids chez les petits ou le fœtus et des anomalies bénignes au squelette (Doe *et al.*, 1983; Hanley *et al.*, 1984a,b; Nelson *et al.*, 1984a); il faut une concentration de 100 ppm (311 mg/m^3) ou davantage pour observer des malformations plus prononcées, telles les anomalies cardiaques (Nelson *et al.*, 1984a). L'inhalation de 25 ppm (78 mg/m^3) du composé se traduit par des

effets neurochimiques et comportementaux chez la progéniture du rat (Nelson *et al.*, 1984b). Dans le cadre d'essais uniques sur la souris et le lapin, la CMEO toxique pour le fœtus (diminution du poids, légères modifications osseuses, hypoplasie des testicules) s'établit respectivement à 50 et à 10 ppm (156 et 31 mg/m^3), tandis que la CSEO se situe respectivement à 10 et à 3 ppm (31 et 9 mg/m^3) (Hanley *et al.*, 1984a,b).

2.4.2.7.3 Application cutanée

L'exposition répétée des rates à environ 48 mg/kg-mc par jour ou plus de produit par voie cutanée engendre des effets toxiques pour le développement (y compris des malformations) (Wickramaratne, 1986; Feuston *et al.*, 1990; Hellwig, 1993). Le 2-méthoxyéthanol s'avère aussi tératogène pour le rat et la souris quand il est administré par d'autres voies d'exposition (à savoir intraveineuse, inoculation sous-cutanée ou intrapéritonéale).

2.4.2.8 Toxicité pour la reproduction

2.4.2.8.1 Effets sur le système reproducteur des mâles

Ingestion

Dans les nombreuses études pertinentes recensées, le 2-méthoxyéthanol se révèle toujours toxique pour le système reproducteur mâle des espèces testées, peu importe la voie d'administration. Des effets sur la capacité de reproduction et les organes reproducteurs ont souvent été observés à la dose ou à la concentration la plus faible testée. L'administration d'une ou de plusieurs doses de 2-méthoxyéthanol par voie orale a des effets nocifs sur les testicules (notamment atrophie et altérations histopathologiques ou signes biochimiques de dommages aux testicules, comme la présence de créatine dans l'urine) et/ou sur divers paramètres du sperme dans toutes les études au cours desquelles ces paramètres ont été examinés et cela, généralement à une dose d'environ 50 mg/kg-mc par jour ou davantage (Foster *et al.*, 1983, 1984; Chapin et Lamb, 1984; Chapin *et al.*, 1985a,b; Creasy *et al.*, 1985; Anderson *et al.*, 1987; Ghanayem et Chapin, 1990; Holloway *et al.*, 1990; Reader *et al.*, 1991; Smialowicz *et al.*, 1991a; Vachhrajani et Dutta, 1992; NTP, 1993; Ku *et al.*, 1994; Butterworth *et al.*, 1995; Aich et Manna, 1996; Timbrell *et al.*, 1996), bien que les effets sur les testicules puissent apparaître à une dose de 30 mg/kg-mc par jour, si l'on en croit la citation d'une étude portant sur plusieurs générations de rats exposés au 2-méthoxyéthanol dans l'eau potable (Gulati *et al.*, 1990a,b). On a aussi noté une diminution de la fertilité chez le mâle dans plusieurs études sur l'exposition aiguë et à court terme (dans un cas, à une dose inférieure à celle induisant des changements histopathologiques dans les testicules [soit 50 mg/kg-mc par jour]) (Chapin *et al.*, 1985a; Anderson *et al.*, 1987; Holloway *et al.*, 1990). Chez la souris, la fertilité et les organes de la reproduction du mâle sont respectivement affectés par l'administration quotidienne, à court et à long terme, de 60 et de 170 mg/kg-mc ou plus du produit par voie orale, même si les essais sur la souris s'avèrent moins nombreux (Nagano *et al.*, 1979, 1984; Anderson *et al.*, 1987; Chapin *et al.*, 1993; NTP, 1993). Des effets analogues sur les testicules ou sur

les aptitudes à la reproduction du mâle ont été relevés dans les études sur l'exposition subchronique et à court terme de cobayes, de hamsters et de lapins; la CMEO s'établissait à 25 mg/kg-mc par jour pour le lapin (Nagano *et al.*, 1984; Ku *et al.*, 1994, 1995; Foote *et al.*, 1995; Berndtson et Foote, 1997).

Inhalation

L'exposition aiguë ou répétée des rats à 300 ppm (933 mg/m^3) ou plus de 2-méthoxyéthanol par inhalation a des effets toxiques sur la reproduction chez le mâle (effets sur les testicules, les paramètres du sperme et/ou la fertilité) (Doe *et al.*, 1983; McGregor *et al.*, 1983; Miller *et al.*, 1983; Rao *et al.*, 1983; Hanley *et al.*, 1984a; Samuels *et al.*, 1984; Lee et Kinney, 1989; Lee *et al.*, 1989). Des effets similaires ont été relevés chez la souris mâle exposée à 500 ppm (1 555 mg/m^3) de 2-méthoxyéthanol (pas d'autre concentration testée) pendant 5 jours (McGregor *et al.*, 1983) et chez le lapin mâle exposé à 30 ppm (93 mg/m^3) (concentration la plus faible testée) ou plus durant 13 semaines (Miller *et al.*, 1983).

Application cutanée

L'exposition répétée au 2-méthoxyéthanol par voie cutanée pendant 7 jours affecte aussi les testicules, les paramètres du sperme et la fertilité du rat. Ces effets ont été notés à toutes les concentrations testées lorsqu'il y avait occlusion du site d'administration (à savoir ≥625 mg/kg-mc par jour) (Feuston *et al.*, 1989).

2.4.2.8.2 Effets sur le système reproducteur des femelles

Ingestion

Bien qu'il n'ait pas fait l'objet d'études importantes, le système de reproduction de la femelle est atteint lui aussi quand l'animal est exposé au 2-méthoxyéthanol. Ainsi, on remarque une modification du cycle œstral et de la concentration d'hormones, plus des modifications histopathologiques aux ovaires chez les rates recevant respectivement 100 et 300 mg/kg-mc par jour ou plus du composé pendant plusieurs jours; la CSEO s'établissait à 10 mg/kg-mc par jour (Davis *et al.*, 1997). Les rates exposées à une dose quotidienne de 297 mg/kg-mc ou plus du produit par voie orale durant 13 semaines se démarquaient aussi par des organes de la reproduction atrophiés, bien que cette dose donne également lieu à une perte pondérale (NTP, 1993). De même, l'administration subchronique de 2-méthoxyéthanol par voie orale entraîne l'atrophie des ovaires et perturbe le cycle œstral de la souris, mais uniquement à une dose supérieure à celle qui induit ces effets chez le rat (à savoir ≥1 839 et ≥1 194 mg/kg-mc par jour respectivement, aucun effet noté aux doses inférieures) (NTP, 1993). Chapin et ses collaborateurs (1993), en revanche, rapportent une augmentation du poids des ovaires chez la souris femelle exposée à 636 mg/kg-mc de produit par jour dans le cadre d'essais portant sur plusieurs générations.

Inhalation

Les rates et les lapines exposées pendant 13 semaines par inhalation à une concentration allant jusqu'à 300 ppm (933 mg/m^3) de 2-méthoxyéthanol ne montraient aucune difficulté au niveau de la reproduction, ni de modification à leurs organes (Miller *et al.*, 1983; Rao *et al.*, 1983; Hanley *et al.*, 1984a).

2.4.2.9 Immunotoxicité

L'exposition au 2-méthoxyéthanol ou à l'acétate de 2-méthoxyéthyle par voie orale ou cutanée affaiblit sensiblement la fonction immune du rat. En dépit d'études moins nombreuses, le système immun de la souris paraît beaucoup moins sensible au 2-méthoxyéthanol. Diverses études signalent des problèmes d'immunosuppression chez le rat mâle et/ou femelle (plusieurs souches) à qui on avait administré oralement une dose quotidienne de 50 mg de 2-méthoxyéthanol/kg-mc ou plus de façon répétitive, pendant 2 à 21 jours; ces problèmes se caractérisaient par une modification de la multiplication des lymphocytes de la rate après administration de divers mitogènes, par la réaction des cellules formatrices de plaques aux antigènes et par l'altération d'autres paramètres de la fonction immune (Exon *et al.*, 1991; Smialowicz *et al.*, 1991a,b, 1992a,b, 1993; Riddle *et al.*, 1992, 1996; Williams *et al.*, 1995). Par ailleurs, le thymus avait perdu du poids dans la plupart des essais (dose aussi faible que 25 mg/kg-pc par jour) et on a occasionnellement observé une atrophie de la rate ou une réduction de la cellularité dans cet organe. On ne possède néanmoins aucune preuve cohérente d'immunosuppression chez la souris à l'administration répétée d'une dose de 2-méthoxyéthanol allant jusqu'à 1 000 mg/kg-mc par jour ou d'AMA allant jusqu'à 1 920 mg/kg-mc par jour, même si le thymus s'était résorbé et si l'on a remarqué une amélioration ou une modulation de la réaction immune dans quelques études (House *et al.*, 1985; Kayama *et al.*, 1991; Riddle *et al.*, 1992, 1996; Smialowicz *et al.*, 1992b, 1994). Les résultats des essais sur les rats qui avaient reçu des inhibiteurs d'enzyme indiquent que le composé-mère n'est pas immunotoxique en soi, mais que ses métabolites, soit l'aldéhyde et l'acide (MALD et AMA), inhibent le système immunitaire (Smialowicz *et al.*, 1991a,b, 1993).

2.4.2.10 Neurotoxicité

Quoique la base de données se résume à deux études sur le rat et à une troisième sur la souris, il semble que le 2-méthoxyéthanol induise des effets neurotoxiques après inhalation d'une dose aiguë ou inhalation à court terme. Ces effets comprennent l'inhibition de la réaction d'évitement après conditionnement, une prolongation du sommeil induit par les barbituriques ou une paralysie partielle des membres inférieurs à une concentration de 125 ppm (389 mg/m^3) ou plus, ainsi qu'une activité enzymatique accrue ou anormale dans l'encéphale, à une concentration de 50 ppm (156 mg/m^3) ou plus (Goldberg *et al.*, 1962; Savolainen, 1980). Par ailleurs, comme il est mentionné à la section 2.4.2.7.2, l'exposition répétée de rates gravides à une dose de 25 ppm (78 mg/m^3) modifie la réaction d'évitement conditionné et engendre des altérations neurochimiques chez la progéniture (Nelson *et al.*, 1984b).

2.4.3 Êtres humains

2.4.3.1 Rapports de cas

Les ouvrages citent plusieurs cas où une exposition accidentelle ou professionnelle au 2-méthoxyéthanol s'est traduite par des effets nocifs pour la santé. En général, l'exposition au composé par inhalation ou contact avec la peau en milieu de travail affecte les systèmes nerveux, respiratoire et sanguin (ces effets semblent disparaître après quelques mois). Malgré la rareté des données sur les taux d'exposition, les concentrations mentionnées dans les rapports en question variaient de 8 à 3 960 ppm (25 à 12 316 mg/m^3) (Zavon, 1963; Ohi et Wegman, 1978); précisons toutefois que les travailleurs avaient été exposés à d'autres substances. Les organes de la reproduction de deux garçons dont les mères avaient été fortement exposées à l'acétate de 2-méthoxyéthyle par inhalation et par voie cutanée durant la grossesse s'étaient développés de façon anormale (aucune évaluation quantitative du taux d'exposition dans le rapport) (Bolt et Golka, 1990).

2.4.3.2 Études cliniques

La seule étude clinique répertoriée (elle avait essentiellement pour but d'établir la toxicocinétique du 2-méthoxyéthanol chez l'être humain) ne signalait aucune modification de la fréquence de ventilation pulmonaire ni du rythme cardiaque chez les sept volontaires de sexe masculin exposés à 5 ppm (16 mg/m^3) de 2-méthoxyéthanol pendant 4 heures (Groeseneken *et al.*, 1989).

2.4.3.3 Études épidémiologiques

Plusieurs études épidémiologiques ont tenté d'établir s'il existe un lien entre les éthers glycoliques ou les procédés industriels faisant appel à ces produits et divers paramètres sanitaires (effets sur les systèmes sanguin, immunitaire, nerveux ou reproducteur et sur le développement notamment, ainsi que leucémie myéloïde aiguë). Ces études n'ont cependant produit aucune preuve permettant de conclure que l'exposition au 2-méthoxyéthanol pendant le travail induit des effets nocifs sur la santé humaine, les populations examinées ayant toutes été exposées à d'autres solvants. Les données restreintes issues de plusieurs enquêtes transversales suggèrent néanmoins qu'il pourrait y avoir une relation de cause à effet entre des anomalies hématologiques ainsi que des réactions des systèmes immunitaire et nerveux et l'exposition au 2-méthoxyéthanol et à d'autres substances, par inhalation et par contact avec la peau. Ainsi, des travailleurs qui avaient été exposés à du 2-méthoxyéthanol en traitant des cols dans une entreprise qui confectionne des chemises (25–76 ppm ou 78–236 mg/m^3; Greenburg *et al.*, 1938), en posant de la peinture dans un chantier naval (jusqu'à 5,7 ppm ou 17,7 mg/m^3; Welch et Cullen, 1988) ou en installant de la parqueterie (jusqu'à 48 ppm ou 149 mg/m^3; Denkhaus *et al.*, 1986), voire en fabriquant et en emballant le composé (jusqu'à 20 ppm ou 62 mg/m^3; Cook *et al.*, 1982), présentaient des modifications au niveau de divers paramètres du sang (y compris numération des érythrocytes, des leucocytes [granulocytes et leucocytes polymorphonucléaires surtout] ou des plaquettes et concentration

d'hémoglobine). Enfin, la distribution des sous-groupes de lymphocytes variait sensiblement entre les travailleurs qui avaient posé de la parqueterie et les témoins (Denkhaus *et al.*, 1986).

Une étude transversale a également révélé une diminution de la spermatogenèse chez 73 peintres de chantier naval exposés au 2-méthoxyéthanol et au 2-éthoxyéthanol (Welch *et al.*, 1988), tandis que 40 hommes fabriquant ou emballant du 2-méthoxyéthanol éprouvaient de la difficulté à concevoir, comparativement à 25 travailleurs non exposés, même si le nombre de spermatozoïdes et la concentration d'hormones ne différaient pas de façon significative entre de petits sous-groupes de ces employés (Cook *et al.*, 1982). Par ailleurs, le manque de données sur le degré d'exposition ne permet pas d'établir le rôle spécifique du 2-méthoxyéthanol sur le système de reproduction de la femme, bien que les résultats d'une étude de cohorte historique sur 891 femmes indiquent une augmentation du nombre d'avortements spontanés chez les employées du service de fabrication dans 14 usines de semi-conducteurs, comparativement à celles affectées à un autre travail (risque relatif [RR] = 1,45, intervalle de confiance [*i.c.*] à 95 % = 1,02–2,06), surtout lorsque ces personnes étaient exposées aux éthers glycoliques (RR = 1,56, *i.c.* à 95 % = 1,02–2,31; RR = 3,38, *i.c.* à 95 % = 1,61–5,73 pour celles soumises à la plus forte exposition qualitative). La partie prospective de l'étude, qui portait sur 481 femmes, révèle une fois de plus un lien significatif entre les avortements spontanés et l'exposition aux éthers glycoliques (RR = 2,0, *i.c.*à 95 % = 1,46–2,75) et une diminution non significative de la fécondabilité (p = 0,08) (Beaumont *et al.*, 1995; Schenker *et al.*, 1995; Swan *et al.*, 1995; Schenker, 1996; Swan et Forest, 1996).

2.4.4 Effets atmosphériques abiotiques

On a effectué les calculs les plus pessimistes pour déterminer si le 2-méthoxyéthanol peut concourir à la destruction de l'ozone stratosphérique, à la formation d'ozone troposphérique et aux changements climatiques (Bunce, 1996).

Le 2-méthoxyéthanol n'étant pas halogéné, son potentiel de destruction de l'ozone (PDO) est nul.

Le potentiel de création d'ozone photochimique (PCOP) a été estimé à 61 (comparativement à celui de l'éthylène, qui sert d'étalon et dont le PCOP s'élève à 100), avec la formule que voici :

$$PCOP = (k_{2\text{-méthoxyéthanol}}/k_{\text{éthylène}}) \times (M_{\text{éthylène}}/M_{2\text{-méthoxyéthanol}}) \times 100$$

où :

- $k_{2\text{-méthoxyéthanol}}$ représente la constante de vitesse de la réaction du 2-méthoxyéthanol avec les radicaux OH ($1,4 \times 10^{-11}$ cm^3/mole par seconde),
- $k_{\text{éthylène}}$ correspond à la constante de vitesse de la réaction entre l'éthylène et les radicaux OH ($8,5 \times 10^{-12}$ cm^3/mole par seconde),
- $M_{\text{éthylène}}$ désigne le poids moléculaire de l'éthylène (28,1 g/mole);

- $M_{2\text{-méthoxyéthanol}}$ est le poids moléculaire du 2-méthoxyéthanol (76 g/mole).

Le potentiel de réchauffement planétaire (PRP) du composé à été établi à $8{,}4 \times 10^{-5}$ (comparativement à l'étalon, le CFC-11, dont le PRP est égal à 1), au moyen de la formule suivante :

$$PRP = (t_{2\text{-méthoxyéthanol}}/t_{CFC\text{-}11}) \times (M_{CFC\text{-}11}/M_{2\text{-méthoxyéthanol}}) \times (S_{2\text{-méthoxyéthanol}}/S_{CFC\text{-}11})$$

où :

- $t_{2\text{-méthoxyéthanol}}$ représente la durée de vie du 2-méthoxyéthanol (0,0028 an),
- $t_{CFC\text{-}11}$ désigne la durée de vie du CFC-11 (60 ans),
- $M_{CFC\text{-}11}$ correspond au poids moléculaire du CFC-11 (137,5 g/mole),
- $M_{2\text{-méthoxyéthanol}}$ indique le poids moléculaire du 2-méthoxyéthanol (76 g/mole),
- $S_{2\text{-méthoxyéthanol}}$ désigne l'intensité de l'absorption du rayonnement infrarouge par le 2-méthoxyéthanol (2 389/cm^2 par atmosphère, par défaut),
- $S_{CFC\text{-}11}$ est l'intensité de l'absorption du rayonnement infrarouge du CFC-11 (2 389/cm^2 par atmosphère).

Les résultats suggèrent que le 2-méthoxyéthanol ne participe pas à la destruction de l'ozone stratosphérique, que le composé concourt de manière négligeable aux changements climatiques et qu'il contribue modérément à la formation d'ozone troposphérique. L'importance des effets variera avec la concentration de 2-méthoxyéthanol dans l'air, qu'on estime être très faible au Canada. On en conclut que l'apport du 2-méthoxyéthanol à la formation d'ozone est négligeable comparativement à celui d'autres substances génératrices de smog, plus abondantes, comme l'éthylène, qui sert d'étalon (Bunce, 1996).

3.0 ÉVALUATION PROPOSÉE DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

3.1 LCPE 1999, 64 a) : Environnement

L'évaluation du risque que pose une substance figurant sur la liste des substances d'intérêt prioritaire pour l'environnement se fonde sur les méthodes exposées dans Environnement Canada (1997a). L'analyse des voies d'exposition, puis la détermination du récepteur sensible servent à sélectionner les paramètres de mesure pour l'évaluation environnementale (p. ex., effets négatifs sur la reproduction d'espèces sensibles de poissons dans une communauté). Pour chaque paramètre, on choisit une valeur estimée de l'exposition (VEE) et on détermine une valeur estimée sans effet observé (VESEO), en divisant la valeur critique de la toxicité (VCT) par un coefficient. On calcule pour chacun des paramètres de l'évaluation un quotient prudent (ou très prudent) [VEE/VESEO], afin de déterminer s'il existe ou non un éventuel risque écologique au Canada. Si ces quotients sont inférieurs à un, on peut en conclure que la substance ne pose pas de risque important pour l'environnement, et l'évaluation du risque se termine là. Si, cependant, le quotient est supérieur à un, il faut procéder, pour ce paramètre, à une analyse dans laquelle on pose des hypothèses plus réalistes et on examine la probabilité et l'ampleur des effets. Dans le deuxième cas, on tient davantage compte des causes de variabilité et d'incertitude dans l'analyse du risque.

3.1.1 Paramètres de l'évaluation

Au Canada, la plupart des rejets de 2-méthoxyéthanol se font dans l'atmosphère. Compte tenu de la répartition prévisible du composé dans l'environnement, on a retenu comme paramètres de l'évaluation du 2-méthoxyéthanol des organismes terrestres, y compris des animaux sauvages terrestres et des organismes telluriques, et des organismes aquatiques.

3.1.2 Évaluation du risque environnemental

3.1.2.1 Organismes terrestres

3.1.2.1.1 Faune

La VEE qui servira à une caractérisation prudente du risque pour la faune a été fixée à 0,146 ng/m^3, c'est-à-dire la concentration de 2-méthoxyéthanol dans l'air estimée avec le modèle ChemCan à partir des rejets déclarés en 1994. On qualifie cette valeur de prudente parce que les rejets de 2-méthoxyéthanol paraissent avoir sensiblement diminué au Canada depuis cette date.

La VCT de 10 ppm ($3,1 \times 10^7$ ng/m^3) correspond à la CMEO d'une étude sur l'inhalation du composé par des lapins (Hanley *et al.*, 1984a,b) entraînant des effets toxiques sur le fœtus. Quand on

divise la VCT par 10 (pour tenir compte de l'extrapolation entre les conditions en laboratoire et celles sur le terrain ainsi que de la variation de la sensibilité au sein de l'espèce et d'une espèce à l'autre), on obtient une VESEO de 1 ppm ($3{,}1 \times 10^6$ ng/m^3).

Le quotient prudent se calcule comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{0{,}146 \text{ ng/m}^3}{3{,}1 \times 10^6 \text{ ng/m}^3}$$

$$= 4{,}7 \times 10^{-8}$$

Par conséquent, il est peu probable que les concentrations de 2-méthoxyéthanol dans l'air au Canada soient nocives pour la faune. Les concentrations de 2-méthoxyéthanol dans les échantillons d'air intérieur et extérieur prélevés au Canada se situaient toujours sous la limite de détection de 5 µg/m^3 (5×10^3 ng/m^3) (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998), valeur nettement inférieure à la VESEO. Les concentrations maximales de 2-méthoxyéthanol signalées dans des échantillons d'air prélevés à l'intérieur, en Italie (70 µg/m^3 ou 7×10^4 ng/m^3; De Bortoli *et al.*, 1986) et en Allemagne (220 µg/m^3 ou $2{,}2 \times 10^5$ ng/m^3; Schriever et Marutzky, 1990) se situaient aussi sous la VESEO.

3.1.2.1.2 Organismes telluriques

La VEE retenue pour une caractérisation prudente du risque pour les organismes vivant dans le sol (telluriques) est de $9{,}4 \times 10^{-4}$ ng/g de poids sec, c'est-à-dire la concentration de 2-méthoxyéthanol dans le sol estimée au moyen du modèle ChemCan, d'après les rejets rapportés en 1994. On juge pareille valeur prudente à cause de la diminution sensible des rejets de 2-méthoxyéthanol apparemment survenue au Canada depuis cette date.

Aucune donnée sur la toxicité du 2-méthoxyéthanol pour les organismes telluriques n'a été relevée. Van Leeuwen et ses collaborateurs (1992) se sont servis du rapport quantitatif entre la structure et l'activité pour établir qu'une concentration de 1 800 ng de 2-méthoxyéthanol/g dans les sédiments s'avérerait dangereuse pour 5 % des espèces benthiques. En prenant la CD_5 comme VCT et en la divisant par 100 (pour tenir compte de l'extrapolation entre les organismes benthiques et telluriques), on obtient une VESEO de 18 ng/g pour les organismes vivant dans le sol.

On calcule le quotient prudent de la manière suivante :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{9{,}4 \times 10^{-4}\ \text{ng/g}}{18\ \text{ng/g}}$$

$$= 5{,}2 \times 10^{-5}$$

De ce qui précède, on déduit que les concentrations de 2-méthoxyéthanol dans le sol, au Canada, présentent peu de risque de s'avérer toxique pour les populations d'organismes telluriques.

3.1.2.2 Organismes aquatiques

La caractérisation prudente du risque pour les organismes aquatiques repose sur une VEE de $4{,}8 \times 10^{-5}$ µg/L, c'est-à-dire la concentration de 2-méthoxyéthanol dans l'eau estimée avec le modèle ChemCan à partir des rejets signalés en 1994. Cette valeur est dite prudente parce que les rejets de 2-méthoxyéthanol paraissent avoir sensiblement diminué au Canada depuis cette date.

La VCT pour les organismes aquatiques s'élève à 2 200 µg/L (seuil de toxicité après 2 jours pour le flagellé *Chilomonas paramecium*, d'après l'interruption de la multiplication cellulaire). Si on divise la VCT par 10 (pour tenir compte de l'extrapolation entre les conditions en laboratoire et celles sur le terrain ainsi que de la variation de la sensibilité interspécifique et intraspécifique), on obtient une VESEO de 220 µg/L.

Pour calculer le quotient prudent, on procède comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{4{,}8 \times 10^{-5}\ \text{µg/L}}{220\ \text{µg/L}}$$

$$= 2{,}2 \times 10^{-7}$$

Il s'ensuit que les concentrations de 2-méthoxyéthanol dans l'eau au Canada sont apparemment trop faibles pour nuire aux populations d'organismes aquatiques.

3.1.2.3 Incertitude

Il existe plusieurs sources d'incertitude dans cette évaluation du risque environnemental. En effet, on a retrouvé très peu de données sur les concentrations de 2-méthoxyéthanol dans l'environnement, au Canada et ailleurs. Il a donc fallu recourir au modèle ChemCan v. 4.0 pour estimer les concentrations du composé dans les différents milieux à partir du rejet le plus important signalé récemment au Canada,

c'est-à-dire en 1994. Les valeurs obtenues sont jugées prudentes, car les rejets de 2-méthoxyéthanol paraissent avoir sensiblement diminué au Canada depuis, et l'on a recouru à une estimation prudente de la persistance pour le modèle. Kane (1993) compare les concentrations environnementales de cinq produits chimiques industriels et de six pesticides mesurées sur le terrain à celles estimées avec le modèle ChemCan. Dans soixante pour cent des cas, la concentration réelle se situait en deçà d'un ordre de grandeur de la valeur prévue et en deçà de deux ordres de grandeur dans 75 % des cas. Les rares données dont on dispose sur la concentration de 2-méthoxyéthanol dans l'environnement au Canada, notamment dans les échantillons d'air intérieur et dans l'eau potable, tendent à confirmer l'existence d'une très faible concentration.

Aucun document ne décrivait la toxicité du 2-méthoxyéthanol pour les organismes du sol et la faune terrestre consécutivement à leur exposition atmosphérique. Le risque pour les organismes telluriques a été établi à partir d'une estimation de la concentration dangereuse pour les espèces benthiques. Les résultats d'une étude sur la toxicité par inhalation du composé pour une souche de lapins de laboratoire ont servi à évaluer les risques du produit pour la faune. Face à de telles incertitudes, on a dû recourir à des coefficients pour calculer la VESEO lors de l'évaluation du risque environnemental.

L'usage et les rejets de 2-méthoxyéthanol semblent diminuer au Canada. Les quotients prudents du risque sont très faibles pour tous les paramètres d'évaluation environnementaux. Pour ces raisons, on estime que les données disponibles suffisent pour formuler une conclusion sur le risque environnemental que pose le 2-méthoxyéthanol au Canada, cela malgré les données peu abondantes sur les concentrations du composé dans l'environnement et les effets de ce dernier sur les organismes telluriques et la faune terrestre.

3.2 LCPE 1999, 64b) : Environnement essentiel pour la vie

Le 2-méthoxyéthanol ne détruit pas l'ozone stratosphérique et a une incidence négligeable sur les changements climatiques. Par ailleurs, bien qu'il concoure modérément à la formation d'ozone photochimique (smog), le 2-méthoxyéthanol ne devrait pas sensiblement contribuer à la pollution, comparativement à d'autres substances génératrices de smog, à cause de sa faible concentration dans l'air.

3.3 LCPE 1999, 64c) : Santé humaine

3.3.1 Estimations de l'exposition possible chez les humains

Les données de surveillance restreintes sur le 2-méthoxyéthanol interdisent une estimation fiable de l'exposition typique de la population générale; c'est pourquoi on a caractérisé les risques d'exposition à partir des valeurs les plus pessimistes ou des valeurs limitantes du degré d'exposition à la substance dans l'environnement et les produits de consommation.

La plupart des produits de consommation pour lesquels des données existent étant principalement utilisés par des adultes, l'exposition n'a été estimée que pour ce groupe d'âge, bien que le peu de données disponibles empêche une estimation très fiable du taux d'absorption même pour un seul groupe d'âge. (De toute manière, le taux d'absorption pour un milieu donné ne varierait pas beaucoup entre deux groupes d'âge comparativement à la variation du degré d'exposition d'une source à l'autre, à cause de la variation du taux d'absorption des milieux et de la masse corporelle attribuable à l'âge.) Le tableau 1 résume les estimations les plus pessimistes ou les estimations limitantes concernant l'absorption de 2-méthoxyéthanol par la population adulte au Canada à partir de diverses sources, et indique les hypothèses sur lesquelles reposent ces estimations.

Les seuls milieux pour lesquels on possède des données de surveillance autorisant une estimation grossière de l'exposition sont l'air et l'eau. Les estimations s'appuient sur les limites de détection dans l'air et dans l'eau potable établies dans l'étude canadienne sur divers milieux. Les concentrations de 2-méthoxyéthanol relevées dans le cadre de cette étude étaient inférieures à la limite de détection dans tous les échantillons d'air et d'eau potable analysés pour les 50 participants (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998). En dépit de limites de détection relativement élevées, il n'est guère surprenant qu'on n'ait pas décelé le composé dans les milieux examinés, car la production et l'utilisation du 2-méthoxyéthanol ont diminué au Canada ces dernières années. Si l'on se fie à ces valeurs, le Canadien adulte moyen ne serait pas exposé par l'air à plus de 5 µg de 2-méthoxyéthanol par m^3 et n'ingérerait pas plus de 0,013 µg du composé par kg-mc par jour. On admet cependant que ces valeurs surestiment vraisemblablement le degré d'exposition. Par ailleurs, les concentrations de 2-méthoxyéthanol dans l'air ambiant et dans les eaux de surface prévue au moyen du modèle de fugacité (voir la section 2.3.2.8) se situaient plusieurs ordres de grandeur sous les limites de détection. Cette estimation repose sur les rejets les plus importants signalés ces dernières années. Par conséquent, les valeurs les plus pessimistes ou les valeurs limitantes de l'ingestion du composé présent dans l'air (0,0011 mg/kg-mc par jour) et dans l'eau (0,000 013 mg/kg-mc par jour) sont nettement plus faibles que celles dérivées des produits de consommation.

Bien qu'il n'existe pas de données de surveillance, il est peu probable que les aliments constituent une source d'exposition importante au 2-méthoxyéthanol pour les humains, car les rejets de ce composé dans l'atmosphère résultent essentiellement d'activités industrielles et des produits de consommation (on ne signale aucun rejet dans d'autres milieux). Le partage du composé entre l'air et les aliments s'avère peu probable étant donné la forte volatilité du 2-méthoxyéthanol et son très faible coefficient de partage entre l'octanol et l'eau (log K_{oe} de –0,77). [De fait, même si l'on extrapole les résultats de la modélisation de la fugacité, le taux d'absorption estimatif obtenu pour les aliments se situera plusieurs ordres de grandeur sous les valeurs des pires scénarios pour l'air et l'eau potable, selon la limite de détection mentionnée dans l'étude sur divers milieux.] L'exposition au 2-méthoxyéthanol présent dans le sol devrait aussi être négligeable, comparativement à l'exposition au composé présent dans l'air, étant donné les caractéristiques des rejets, les propriétés physico-chimiques du produit et les résultats de la modélisation de la fugacité.

Plusieurs produits de consommation peuvent entraîner une exposition directe au 2-méthoxyéthanol parce qu'ils en contiennent. L'inhalation et l'absorption par la peau constituent d'importantes voies d'exposition dans la plupart des cas, car bon nombre des produits de consommation susceptibles de renfermer du 2-méthoxyéthanol peuvent entrer en contact avec l'épiderme. Le tableau 1 estime le taux d'absorption du composé à partir des rares produits sur lesquels on possède des données quantitatives. L'information sur la composition et les modes d'utilisation de ces produits au Canada étant très restreinte, ces valeurs surestiment sans doute considérablement le véritable degré d'exposition, d'autant plus qu'on recourt de moins en moins au 2-méthoxyéthanol dans maints pays. Dans le pire des cas, le taux d'absorption le plus important viendrait du dissolvant pour vernis à ongles (12,5 mg/kg-mc par jour). Cette estimation repose sur différents modes d'utilisation du produit (U.S. EPA, 1997) et sur l'absorption hypothétique de la totalité du composé après son application. En outre, elle ne se rapporte qu'à l'absorption par voie cutanée. L'estimation de la quantité maximale de 2-méthoxyéthanol absorbée après exposition à des produits de nettoyage domestiques et à du vernis repose sur des modes d'utilisation (Versar Inc., 1986) présumant l'absorption totale du produit en contact avec la peau et du produit inhalé (faute de données adéquates permettant une estimation plus précise). Selon le scénario le plus pessimiste, la concentration de 2-méthoxyéthanol dans l'air intérieur résultant de l'emploi de produits comme un nettoyant tout usage en pulvérisateur s'établit à 76 mg/m^3.

Précisons que les estimations qui précèdent ne portent que sur un nombre restreint de milieux et de produits, c'est-à-dire ceux pour lesquels on disposait d'au moins quelques données. Elles ne correspondent pas non plus aux taux d'exposition typiques, car le manque de données interdit pareilles estimations; la plupart des valeurs représentent donc une estimation maximale ou presque maximale du risque d'exposition.

3.3.2 Caractérisation du risque pour la santé humaine

Comme il est mentionné à la section 1.0, les rares données permettant d'estimer le degré d'exposition de la population au 2-méthoxyéthanol et la baisse considérable de la production et de l'utilisation de ce composé ces dernières années contraignent à l'utilisation d'une stratégie sélective pour déterminer si le 2-méthoxyéthanol devait être rangé parmi les substances d'intérêt prioritaire aux termes de la LCPE 1999. Pareille stratégie suppose la comparaison des estimations les plus pessimistes aux concentrations prudentes auxquelles on observe des effets critiques, afin d'établir l'écart entre les deux valeurs. Les résultats servent à déterminer les points sur lesquels on a besoin de données complémentaires afin de s'assurer que les mesures adoptées en vue de réduire les risques d'exposition pour la population sont adéquates.

L'exposition au 2-méthoxyéthanol entraîne divers effets nocifs chez les animaux de laboratoire, notamment au niveau du poids et de l'histopathologie de divers organes. Elle engendre des effets hématologiques, immunologiques et neurologiques, et s'avère toxique pour les organes de la

reproduction et le développement. Elle a notamment des effets tératogènes. Dans plusieurs études, ces effets ont été observés à la plus faible concentration testée. Ainsi, la CMEO la plus basse (exposition par voie orale) toxique pour le développement s'établit respectivement à 12 et à 16 mg/kg-mc par jour pour le singe et le rat (les doses inférieures n'ont pas été étudiées), les malformations s'aggravant chez le rat à 31 mg/kg-mc par jour (sans effets toxiques pour la mère) (Nelson *et al.*, 1989; Scott *et al.*, 1989). Les études sur l'inhalation révèlent que le composé entrave le développement à une concentration de 10 ppm (31 mg/m^3) ou plus chez le lapin, mais non pas à 3 ppm (9 mg/m^3) (Hanley *et al.*, 1984a,b). La plus faible CMEO signalée en ce qui concerne la toxicité pour le développement (y compris l'apparition de malformations) après exposition par voie cutanée se situe autour de 48 mg/kg-mc par jour pour le rat, la plus petite dose examinée dans l'étude (Hellwig, 1993). Apparemment, le 2-méthoxyéthanol pourrait être légèrement génotoxique pour les cellules somatiques, sans doute à cause de l'activation du métabolite intermédiaire, l'acétaldéhyde. À fortes doses (à savoir >500 mg/kg-mc par jour), il semble que le 2-méthoxyéthanol endommage aussi le génome des cellules germinales du rat mâle (McGregor *et al.*, 1983; Anderson *et al.*, 1987, 1996), ce qui confirmerait les effets notés sur la reproduction des sujets mâles.

Les données des rapports de cas ou d'autres études épidémiologiques ne sont pas concluantes quant aux effets nocifs que l'exposition au 2-méthoxyéthanol pourrait avoir sur l'être humain, même si elles suggèrent l'atteinte du système sanguin et éventuellement de la fonction reproductrice chez les hommes et les femmes dont la profession suppose l'exposition au 2-méthoxyéthanol et à d'autres substances. Une association de ce genre serait cohérente avec ce qui a été observé avec les animaux de laboratoire.

Dans les études existantes, le 2-méthoxyéthanol induit une foule d'effets nocifs, parfois graves et irréversibles (à savoir tératogènes), même à des doses relativement faibles. Quoique les données sur la façon dont ces effets ont été induits n'aient pas fait l'objet d'un examen critique aux fins de la présente évaluation, on ne peut écarter d'emblée la possibilité qu'un taux d'exposition quelconque donne lieu à des effets nocifs, puisque la preuve d'une interaction avec le matériel génétique existe, du moins aux fortes doses, en particulier pour le métabolite MALD.

Comme aucune étude n'a établi la CSEO, on a comparé la CMEO la plus faible rapportée dans les études sur l'exposition des animaux de laboratoire par voie orale (soit 12 mg/kg-mc par jour ou 12 000 µg/kg-mc par jour) au pire taux d'exposition par ingestion de 0,013 µg/kg-mc du produit par jour dans l'eau potable. L'écart entre le degré d'exposition et la concentration entraînant des effets observables est environ du sextuple. En ce qui concerne l'inhalation, la comparaison d'une CSEO (effets toxiques) de 3 ppm ou 9 mg/m^3 (9 000 µg/m^3) au taux d'exposition dans l'air le plus pessimiste (5 µg/m^3) donne un écart du triple, environ. Malgré cela, le taux d'exposition au 2-méthoxyéthanol résultant de l'usage de certains produits de consommation (établi à partir de données très restreintes) ne se situe tout de même qu'à quelques ordres de grandeur de la concentration entraînant des effets nocifs chez les animaux de laboratoire. Ainsi, on estime que la quantité de 2-méthoxyéthanol absorbée consécutivement à l'emploi d'un dissolvant pour vernis à ongles en contenant jusqu'à 100 % pourrait

atteindre jusqu'à 12,5 mg/kg-mc par jour (à savoir le taux d'exposition résultant de l'usage du produit équivaudrait à la plus faible concentration avec effet observé à la suite d'une exposition par voie orale et se situerait à un ordre de grandeur de la CMEO de 48 mg/kg-mc par jour relevée pour l'exposition par voie cutanée). L'utilisation d'autres produits, un nettoyant tout usage en pulvérisateur, par exemple, pourrait relever le taux d'exposition jusqu'à une concentration de 76 mg/m^3 dans l'air intérieur, valeur supérieure à la CSEO de la toxicité pour le développement. L'écart entre le degré d'exposition et la concentration minimale avec effet observé serait également inférieur à un ordre de grandeur pour les effets graves et irréversibles (c.-à-d. tératogénicité).

Compte tenu de telles valeurs, il se pourrait que l'écart entre la concentration avec effet observé et le taux d'exposition résultant de l'usage de certains produits de consommation, selon le pire scénario, ne permette pas de répondre à tous les facteurs d'incertitude (à savoir variations interspécifiques et interindividuelles) qui servent à déterminer si les mesures adoptées sont adéquates, malgré l'écart important entre le taux d'exposition entraînant des effets chez les animaux de laboratoire et le risque estimatif résultant d'une exposition au composé dans l'air et l'eau potable.

3.3.3 Incertitudes et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine

Faute de données suffisantes sur les concentrations de 2-méthoxyéthanol dans les milieux naturels au Canada, les estimations du degré d'exposition présentées ici sont très incertaines. Bien que le scénario le plus pessimiste repose sur les limites de détection issues de l'analyse d'un petit nombre d'échantillons, dans le cadre d'une étude sur divers milieux, il est impossible de dire si les valeurs obtenues surestiment grossièrement les concentrations réelles dans l'environnement ou si la population est exposée à une concentration voisine de ces valeurs, même si les concentrations prévues dans l'air ambiant et l'eau potable (selon l'étude de modélisation de la fugacité) se situent plusieurs ordres de grandeur sous les limites de détection. La concentration dans l'environnement devrait diminuer en raison d'un moins grand usage du 2-méthoxyéthanol dans maints pays, mais il est difficile de dire si cette diminution s'est concrétisée au Canada, faute d'une masse suffisante de données de surveillance. En outre, dans l'étude sur divers milieux, la concentration de 2-méthoxyéthanol n'a été mesurée que dans l'eau potable et l'air, quoiqu'on soit modérément sûr que les aliments et le sol ne constituent pas d'importantes sources d'exposition, si l'on se fie aux propriétés physico-chimiques du composé, à la provenance des rejets environnementaux et aux résultats de l'étude de modélisation de la fugacité.

Les estimations du taux d'exposition au 2-méthoxyéthanol résultant de l'emploi de divers produits de consommation sont peu fiables, étant donné les nombreuses incertitudes quant à la présence et à la concentration du composé dans les produits de consommation actuellement disponibles au Canada. Ainsi, il convient de noter qu'on n'a pas décelé de 2-méthoxyéthanol dans les émissions de produits analogues récemment examinés par Santé Canada (Cao, 1999). Les estimations sont donc vraisemblablement très prudentes. Elles ont aussi été établies en présumant l'entière absorption du composé par la peau, fautes de données suffisantes indiquant un taux d'absorption inférieur. C'est

pourquoi il importe d'établir si le 2-méthoxyéthanol existe ou non dans les produits de consommation disponibles au Canada. Dans l'affirmative, on devra en préciser la concentration et établir les modes d'utilisation afin de mieux caractériser les risques pour la santé humaine.

Les données disponibles peuvent être jugées de modérément à très fiables pour ce qui est de caractériser le risque d'effets non néoplasiques associé à l'exposition au 2-méthoxyéthanol, puisqu'on a observé à plusieurs reprises des effets sur les systèmes sanguin, immunitaire, reproducteur et sur le développement (y compris la tératogénicité à un degré d'exposition relativement bas) des animaux de laboratoire lors des études sur l'exposition aiguë, à court terme et subchronique, même si on n'a recensé aucune étude sur l'exposition chronique et si les données épidémiologiques s'avèrent insuffisantes (notons toutefois que les résultats des études épidémiologiques existantes concordent avec ceux des études sur les animaux de laboratoire, malgré les effets confondants attribuables à l'exposition simultanée à d'autres substances). En l'absence d'études à long terme sur les animaux et compte tenu des preuves restreintes d'une faible génotoxicité (mais aussi de celles, plus nombreuses, de la génotoxicité du premier métabolite), le pouvoir néoplasique du 2-méthoxyéthanol reste incertain.

3.4 Conclusions proposées

LCPE 1999, 64*a)* : Après l'estimation prudente du degré d'exposition et des effets au Canada, les quotients de risque pour la faune terrestre, les organismes vivant dans le sol et les organismes aquatiques sont inférieurs à un. Les risques environnementaux associés à la concentration de 2-méthoxyéthanol qu'on devrait retrouver au Canada semblent donc peu élevés. Selon les données disponibles, il est peu probable que le 2-méthoxyéthanol pénètre ou pourra pénétrer dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, et il est proposé de ne pas le considérer comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*a)* de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*b)* : Le 2-méthoxyéthanol ne participe pas à la destruction de l'ozone stratosphérique et il ne contribue probablement pas beaucoup aux changements climatiques. Étant donné sa très faible concentration estimative dans l'air au Canada, il ne joue probablement pas un grand rôle dans la production d'ozone troposphérique. C'est pourquoi les données disponibles portent à conclure qu'il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie, et il est proposé de ne pas le considérer comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*b)* de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*c)* : Une masse de données indiquent que le 2-méthoxyéthanol est à l'origine d'une variété d'effets nocifs pour les animaux de laboratoire (certains graves et irréversibles comme la tératogénicité). Rien ne permet non plus d'affirmer que certains effets ne se manifesteront pas à telle ou telle concentration. Qui plus est, l'écart entre l'estimation la

plus pessimiste de l'exposition au 2-méthoxyéthanol dans un produit de consommation (en dépit de données très fragmentaires) et la concentration entraînant des effets nocifs pour les animaux de laboratoire est trop faible pour éliminer tous les facteurs d'incertitude requis. Par conséquent, on propose de considérer le 2-méthoxyéthanol comme un danger pour la vie ou la santé humaines au Canada et de qualifier le composé de « toxique » au sens de l'alinéa 64*c)* de la LCPE 1999.

Conclusion générale proposée : À partir d'une évaluation critique des données pertinentes, on propose que le 2-méthoxyéthanol soit considéré comme « toxique » au sens de l'article 64 de la LCPE 1999.

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre)

Bien qu'on ne semble pas fabriquer de 2-méthoxyéthanol pour l'instant au Canada, les données sur l'utilisation de ce composé, en particulier sa présence éventuelle dans les produits de consommation, sont peu nombreuses. Il est donc recommandé de recueillir plus de renseignements sur les modes d'utilisation du 2-méthoxyéthanol au Canada et sur sa présence dans les produits de consommation en vue de faciliter la gestion du risque.

Compte tenu des modes d'utilisation du produit, on devra peut-être procéder à une évaluation plus poussée de ses effets nocifs potentiels, car les conclusions qui précèdent s'appuient non seulement sur des données restreintes quant au risque d'exposition, mais aussi sur l'examen des données disponibles se rapportant à sa toxicité. Face au profil de toxicité inhérent au produit, la prudence dicte d'éliminer ou de réduire le plus possible les risques d'exposition au 2-méthoxyéthanol pour la population générale.

4.0 BIBLIOGRAPHIE

Abbondandolo, A., S. Bonatti, C. Corsi, G. Corti, R. Fiorio, C. Leporini, A. Mazzaccaro et R. Nieri. 1980. The use of organic solvents in mutagenicity testing, *Mutat. Res.* 79: 141-150.

Aich, S. et C.K. Manna. 1996. Action of ethylene glycol monomethyl ether on male reproductive organs of Indian wild rat, *Endocr. Regul.* 30: 153-162.

Anderson, D., A. Dhawan, T.-W. Yu et M.J. Plewa. 1996. An investigation of bone marrow and testicular cells *in vivo* using the comet assay, *Mutat. Res.* 370: 159-174.

Anderson, D., M.H. Brinkworth, P.C. Jenkinson, S.A. Clode, D.M. Creasy et S.D. Gangolli. 1987. Effect of ethylene glycol monomethyl ether on spermatogenesis, dominant lethality, and F_1 abnormalities in the rat and the mouse after treatment of F_0 males, *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 7: 141-158.

Association canadienne des fabricants de produits chimiques. 1997. Reducing emissions 4. A Responsible Care initiative. 1995 emissions inventory and five year projections, Ottawa (Ont.).

Association canadienne des fabricants de produits chimiques. 1999a. Reducing emissions 6. A Responsible Care initiative. 1997 emissions inventory and five year projection, Ottawa (Ont.).

Association canadienne des fabricants de produits chimiques. 1999b. Reducing emissions 7. A Responsible Care initiative. 1998 emissions inventory and five year projections, Ottawa (Ont.).

Au, W.W., D.L. Morris et M.S. Legator. 1993. Evaluation of the clastogenic effects of 2-methoxyethanol in mice, *Mutat. Res.* 300: 273-279.

Basler, A. 1986. Aneuploidy-inducing chemicals in yeast evaluated by the micronucleus test, *Mutat. Res.* 174: 11-13.

Beaumont, J.J., S.H. Swan, S.K. Hammond, S.J. Samuels, R.S. Green, M.F. Hallock, C. Dominguez, P. Boyd et M.B. Schenker. 1995. Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study: epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups, *Am. J. Ind. Med.* 28: 735-750.

Benville, P. 1974. Acute toxicity of nine solvents to rainbow trout fingerlings. Inédit. Transmis depuis Tiburon Laboratory, National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA), 10 juillet 1974 (cité par Dawson *et al.*, 1977).

Berndtson, W.E. et R.H. Foote. 1997. Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether, *Reprod. Toxicol.* 11(1): 29-36.

BIBRA International. 1996/Santé Canada. 1998. *2-methoxyethanol and its acetate.* Préparé par BIBRA International pour Santé Canada, 29 mars 1996. Mis à jour et modifié par la Section des substances prioritaires, Santé Canada, 1998.

Bolt, H.M. et K. Golka. 1990. Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate and hypospadia in offspring: a case report, *Br. J. Ind. Med.* 47: 352-353.

Bridie, A.L., C.J.M. Wolff et M. Winter. 1979. The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish, *Water Res.* 13: 623-626.

Bringmann, G. et R. Kuehn. 1978. Grenzwerte der Schwadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*), *Im. Vom Wasser* 50: 45-60.

Bringmann, G. et R. Kuehn. 1981. Comparison of the effect of harmful substances on flagellates and ciliates as well as on bacteriovirous saprozoic protozoans, *Gas- Wasserfach: Wasser Abwasser* 122: 308-313.

Bunce, N. 1996. *Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List #2 (PSL2).* Rapport à Environnement Canada, Université de Guelph, Guelph (Ont.), 13 p.

Butterworth, M., D. Creasy et J.A. Timbrell. 1995. The detection of subchronic testicular damage using urinary creatine: studies with 2-methoxyethanol, *Arch. Toxicol.* 69: 209-211.

Cao, X.L. 1999. Emissions of glycol ethers from consumer products — A Final Report for 1998/1999 CEPA Project, Santé Canada, Ottawa (Ont.), juin 1999.

CARB (State of California Air Resources Board). 1991. *Assessment of indoor concentrations, indoor sources and source emissions of selected volatile organic compounds*, National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, Springfield (Va.).

Carpenter, C.P. et H.F. Smyth, Jr. 1946. Chemical burns of the rabbit cornea, *Am. J. Ophthalmol.* 29: 1363-1372.

Carpenter, C.P., U.C. Pozzani, C.S. Weil, J.H. Nair, G.A. Keck et H.F. Smyth, Jr. 1956. The toxicity of butyl Cellosolve solvent, *Arch. Ind. Health* 14: 114-131.

Chapin, R.E. et J.C. Lamb. 1984. Effects of ethylene glycol monomethyl ether on various parameters of testicular function in the F344 rat, *Environ. Health Perspect.* 57: 219-224.

Chapin, R.E., S.L. Dutton, M.D. Ross et J.C. Lamb. 1985a. Effects of ethylene glycol monomethyl ether (EGME) on mating performance and epididymal sperm parameters in F344 rats, *Fundam. Appl. Toxicol.* 5: 182-189.

Chapin, R.E., S.L. Dutton, M.D. Ross, R.R. Swaisgood et J.C. Lamb IV. 1985b. The recovery of the testis over 8 weeks after short-term dosing with ethylene glycol monomethyl ether: histology, cell-specific enzymes, and rete testis fluid protein, *Fundam. Appl. Toxicol.* 5: 515-525.

Chapin, R.E., R.E. Marissa, D.K. Galatea, E. Hope, L.H. Barnes, S.A. Russell et S.R. Kennedy. 1993. Are mouse strains differentially susceptible to the reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether? A study of three strains, *Fundam. Appl. Toxicol.* 21: 8-14.

Chiewchanwit, T. et W.W. Au. 1994. Cytogenetic effects of 2-methoxyethanol and its metabolite, methoxyacetaldehyde, in mammalian cells *in vitro*, *Mutat. Res.* 320: 125-132.

Chiewchanwit, T., H. Ma, R. El Zein, L. Hallberg et W.W. Au. 1995. Induction of deletion mutations by methoxyacetaldehyde in Chinese hamster ovary (CHO)-AS52 cells, *Mutat. Res.* 335: 121-128.

Commission consultative auprès des ministres. 1995. *Rapport de la Commission consultative auprès des ministres sur la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire dans le cadre de la* Loi canadienne sur la protection de l'environnement *(LCPE)*, Gouvernement du Canada, Ottawa (Ont.), 26 p.

Conor Pacific Environmental Technologies. 1998. *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Préparé pour Santé Canada (projet n° 741-6705).

Cook, R.R., K.M. Bodner, R.C. Kolesar, C.S. Uhlmann, P.F.D. VanPeenen, G.S. Dickson et K. Flanagan. 1982. A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees, *Arch. Environ. Health* 37: 346-351.

Creasy, D.M., J.C. Flynn, T.J.B. Gray et W.H. Butler. 1985. A quantitative study of stage-specific spermatocyte damage following administration of ethylene glycol monomethyl ether in the rat, *Exp. Mol. Pathol.* 43: 321-336.

Davis, J.B., J.L. Almekinder, N. Flagler, G. Travlos, R. Wilson et R.R. Maronpot. 1997. Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid *in vivo* and *in vitro*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 142: 328-337.

Dawson, G.W., A.L. Jennings, D. Drozdowski et E. Rider. 1977. The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes, *J. Hazard. Mater.* 1: 303-318.

De Bortoli, M., H. Knöppel, E. Pecchio, A. Peil, L. Rogora, H. Schauenburg, H. Schlitt et H. Vissers. 1986. Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in Northern Italy, *Environ. Int.* 12: 343-350.

Denkhaus, W., D.V. Steldern, U. Botzenhardt et H. Konietzko. 1986. Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 57: 109-115.

Devillers, J. et D. Chessel. 1995. Can the enucleated rabbit eye test be a suitable alternative for the *in vivo* eye test? A chemometrical response, *Toxicol. Model.* 1: 21-34.

DHM (Direction de l'hygiène du milieu). 1998. *Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada*, Ottawa (Ont.), ébauche, mars 1998.

DMER (Don Mackay Environmental Research) et AEL (Angus Environmental Limited). 1996. *Pathways analysis using fugacity modelling of 2-methoxyethanol for the second Priority Substances List*. Rapport préparé pour la Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, par DMER, Peterborough (Ont.), et AEL, Don Mills (Ont.), mars 1996.

Doe, J.E., D.M. Samuels, D.J. Tinston et G.A. de S. Wickramaratne. 1983. Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 69: 43-47.

ECETOC (Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne). 1995. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man, Bruxelles (Belgique), 350 p. (ECETOC Rapport technique n° 64).

Elias, Z., M.C. Daniere, A.M. Marande, O. Poirot, F. Terzetti et O. Schneider. 1996. Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: results of different short-term tests, *Occup. Hyg.* 2: 187-212.

Environnement Canada. 1997a. *Évaluations environnementales des substances d'intérêt prioritaire conformément à la* Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Guide version 1.0 — mars 1997, Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.) (EPS 2/CC/3F).

Environnement Canada. 1997b. *Results of the CEPA Section 16 Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate*, Section de l'utilisation des produits, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.).

Environnement Canada. 1997c. Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate, *Gazette du Canada*, Partie I, 15 février 1997, p. 366–368.

Environnement Canada. 1999. Loi canadienne sur la protection de l'environnement — *Priority Substances List supporting document for the environmental assessment of 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol*. Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qué.).

Exon, J.H., G.G. Mather, J.L. Bussiere, D.P. Olson et P.A. Talcott. 1991. Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: thymic atrophy and immunotoxicity, *Fundam. Appl. Toxicol.* 16: 830-840.

Fairhurst, S., R. Knight, T.C. Marrs, J.W. Scawin, M.S. Spurlock et D.W. Swanston. 1989. Percutaneous toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and of dipropylene glycol monomethyl ether in the rat, *Toxicology* 57: 209-215.

Feuston, M.H., K.R. Bodnar, S.L. Kerstetter, C.P. Grink, M.J. Belcak et J. Singer. 1989. Reproductive toxicity of 2-methoxyethanol applied dermally to occluded and nonoccluded sites in male rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 100: 145-161.

Feuston, M.H., S.L. Kerstetter et P.D. Wilson. 1990. Teratogenicity of 2-methoxyethanol applied as a single dermal dose to rats, *Fundam. Appl. Toxicol.* 15: 448-456.

Flick, E.W. 1986. Household and automotive cleaners and polishes. 3e édition. Noyes Publications, Park Ridge (N.J.).

Flick, E.W. 1989. Advanced cleaning product formulations: household, industrial, automotive. Vol. 1. Noyes Publications, Park Ridge (N.J.).

Foote, R.H., P.B. Farrel, D.H. Schlafer, M.M. McArdle, V. Trouern-Trend, M.E. Simkin, C.C. Brockett, J.R. Giles et J. Li. 1995. Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits, *Reprod. Toxicol.* 9(6): 527-539.

Foster, P.M.D., D.M. Creasy, J.R. Foster et T.J.B. Gray. 1984. Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat, *Environ. Health Perspect.* 57: 207-217.

Foster, P.M.D., D.M. Creasy, J.R. Foster, L.V. Thomas, M.W. Cook et S.D. Gangolli. 1983. Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 69: 385-399.

Ghanayem, B.I. et R.E. Chapin. 1990. Calcium channel blockers protect against ethylene glycol monomethyl ether (2-methoxyethanol)-induced testicular toxicity, *Exp. Mol. Pathol.* 52: 279-290.

Goldberg, M.E., C. Haun et H.F. Smyth, Jr. 1962. Toxicologic implication of altered behavior induced by an industrial vapor, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 4: 148-164.

Grant, D., S. Sulsh, H.B. Jones, S.D. Gangolli et W.H. Butler. 1985. Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77: 187-200.

Greenburg, L., M.R. Mayers, L.J. Goldwater, W.J. Burke et S. Moskowitz. 1938. Health hazards in the manufacture of "fused collars." I. Exposure to ethylene glycol monomethyl ether, *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 20: 134-147.

Groeseneken, D., H. Veulemans, R. Masschelein et E. Van Vlem. 1989. Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 61: 243-247.

Gulati, D.K., E. Hope, K.L. Christman, L.H. Barnes et S. Russell. 1990b. Reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether (CAS No. 109-86-4) in Sprague-Dawley rats, litter two, 1-72. Environmental Health Research and Testing Inc. Rapport inédit (NTIS-PB 90-252321) [cité par ECETOC, 1995].

Gulati, D.K., E. Hope, L.H. Barnes, L. Hommell, S. Russell et K.B. Poonacha. 1990a. Reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether (CAS No. 109-86-4) in Sprague-Dawley rats, litter two, 1-76. Environmental Health Research and Testing Inc. Rapport inédit (NTIS-PB 90-252313) [cité par ECETOC, 1995].

Hanley, T.R., Jr., B.L. Yano, K.D. Nitschke et J.A. John. 1984b. Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75: 409-422.

Hanley, T.R., Jr., J.T. Young, J.A. John et K.S. Rao. 1984a. Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME): Inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits, *Environ. Health Perspect.* 57: 7-12.

Hansch, C. et A.J. Leo. 1985. *Medchem project. Issue No. 26*, Pomona College, Claremont (Calif.).

Harada, T. et Y. Nagashima. 1975. Utilization of alkyl ether compounds by soil bacteria, *J. Ferment. Technol.* 53: 218-222.

Hellwig, J. 1993. *Study of the prenatal toxicity of 2-méthoxyéthanol in rats after dermal application.* Rapport inédit, Abstract Toxicologie, BASF AG, Ludwigshafen (Allemagne) (n° OR53/89002) [cité par ECETOC, 1995].

Hobson, D.W., A.P. D'Addario, R.H. Bruner et D.E. Uddin. 1986. A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig, *Fundam. Appl. Toxicol.* 6: 339-348.

Hoflack, J.C., L. Lambolez, Z. Elias et P. Vasseur. 1995. Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in *Salmonella typhimurium* his, *Mutat. Res.* 341: 281-287.

Holladay, S.D., C.E. Comment, J. Kwon et M.I. Luster. 1994. Fetal hematopoietic alterations after maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether: prolymphoid cell targeting, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 129: 53-60.

Holloway, A.J., H.D.M. Moore et P.M.D. Foster. 1990. The use of rat *in vitro* fertilization to detect reductions in the fertility of spermatozoa from males exposed to ethylene glycol monomethyl ether, *Reprod. Toxicol.* 4: 21-27.

Hong, H.L., J. Canipe, C.W. Jameson et G.A. Boorman. 1988. Comparative effects of ethylene glycol and ethylene glycol monomethyl ether exposure on hematopoiesis and histopathology in B6C3F1 mice, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 8(7): 27-38.

House, R.V., L.D. Lauer, M.J. Murray, E.C. Ward et J.H. Dean. 1985. Immunological studies in B6C3F1 mice following exposure to ethylene glycol monomethyl ether and its principal metabolite methoxyacetic acid, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77: 358-362.

Howard, P.H. 1990. *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals*, vol. II, *Solvents*, Lewis Publishers Inc., Chelsea (Mich.).

Howard, P.H., R.S. Boethling, W.F. Jarvis, W.M. Meylan et E.M. Michalenko. 1991. *Handbook of environmental degradation rates*, Lewis Publishers Inc., Chelsea (Mich.).

INRP (Inventaire national des rejets de polluants). 1996. Rapport de 1994. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Environnement Canada, Ottawa (Ont.), 240 p.

INRP (Inventaire national des rejets de polluants). 1998. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Environnement Canada, Ottawa (Ont.) (www2.ec.gc.ca/pdb/npri/).

Jacobs, G., M. Martens et G. Mosselmans. 1987. Proposal of limit concentrations for skin irritation within the context of a new EEC directive on the classification and labelling of preparations, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 7: 370-378.

Jacobs, G.A. 1992. Eye irritation tests on two ethylene glycol ethers, *J. Am. Coll. Toxicol.* 11: 738.

Jacobs, G.A., A. Castellazzi et P.J. Dierickx. 1989. Evaluation of a non-invasive human and an *in vitro* cytotoxicity method as alternatives to the skin irritation test on rabbits, *Contact Dermatitis* 21: 239-244.

Johanson, G. et U. Rick. 1996. Use and use patterns of glycol ethers in Sweden, *Occup. Hyg.* 2: 105-110.

Kane, D.M. 1993. Evaluation of CHEMCAN2 — a fugacity-based multimedia exposure model used to predict the environmental fate of organic chemicals in Canada. Rapport préliminaire, 14 janvier 1993, 28 p.

Kawai, F. 1995. Bacterial degradation of glycol ethers, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 44: 532-538.

Kawamoto, T., K. Matsuno, F. Kayama, M. Hirai, K. Arashidani, M. Yoshikawa et Y. Kodama. 1990. Acute oral toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 44: 602-608.

Kayama, F., U. Yamashita, T. Kawamoto et Y. Kodama. 1991. Selective depletion of immature thymocytes by oral administration of ethylene glycol monomethyl ether, *Int. J. Immunopharmacol.* 13(5): 531-540.

Knöppel, H. et H. Schauenburg. 1989. Screening of household products for the emission of volatile organic compounds, *Environ. Int.* 15: 413-418.

Ku, W.W., B.I. Ghanayem, R.E. Chapin et R.N. Wine. 1994. Comparison of the testicular effects of 2-méthoxyéthanol (ME) in rats and guinea pigs, *Exp. Mol. Pathol.* 61: 119-133.

Ku, W.W., R.N. Wine, B.Y. Chae, B.I. Ghanayem et R.E. Chapin. 1995. Spermatocyte toxicity of 2-méthoxyéthanol (ME) in rats and guinea pigs: evidence for the induction of apoptosis, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 134: 100-110.

Lee, K.P. et L.A. Kinney. 1989. The ultrastructure and reversibility of testicular atrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether (EGME) in the rat, *Toxicol. Pathol.* 17(4) (Part 2): 759-773.

Lee, K.P., L.A. Kinney et R. Valentine. 1989. Comparative testicular toxicity of bis(2-methoxyethyl) ether and 2-méthoxyéthanol in rats, *Toxicology* 59: 239-258.

Loveday, K.S., B.E. Anderson, M.A. Resnick et E. Zeiger. 1990. Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. V: Results with 46 chemicals, *Environ. Mol. Mutagen.* 16: 272-303.

Lucas, S.V. 1984. *GC/MS analysis of organics in drinking water concentrates and advanced waste treatment concentrates. Vol. 2. Computer-printed tabulations of compound identification results for large-volume concentrates*, Health Effects Research Laboratory, Research Triangle Park (N.C.) (EPA-600/1-84-020b).

Lyman, W.J., W.F. Reehl et D.H. Rosenblatt. 1982. *Handbook on chemical property estimation methods. Environmental behavior of organic compounds*, McGraw-Hill, New York (N.Y.).

Ma, H., J. An, A.W. Hsie et W.W. Au. 1993. Mutagenicity and cytotoxicity of 2-methoxyethanol and its metabolites in Chinese hamster cells (the CHO/HPRT and AS52/GPT assays), *Mutat. Res.* 298: 219-225.

McGregor, D.B. 1984. Genotoxicity of glycol ethers, *Environ. Health Perspect.* 57: 97-103.

McGregor, D.B., M.J. Willins, P. McDonald, M. Holmström, D. McDonald et R.W. Niemeier. 1983. Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 70: 303-316.

Medinsky, M.A., G. Singh, W.E. Bechtold, J.A. Bond, P.J. Sabourin, L.S. Birnbaum et R.F. Henderson. 1990. Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102: 443-455.

Meek, M.E., R. Newhook, R.G. Liteplo et V.C. Armstrong. 1994. Approach to assessment of risk to human health for Priority Substances under the *Canadian Environmental Protection Act*, *Environ. Carcinogen. Ecotoxicol. Rev.* C12(2): 105-134.

Miller, R.R., J.A. Ayres, L.L. Calhoun, J.T. Young et M.J. McKenna. 1981. Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 61: 368-377.

Miller, R.R., J.A. Ayres, J.T. Young et M.J. McKenna. 1983. Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits, *Fundam. Appl. Toxicol.* 3: 49-54.

Nagano, K., E. Nakayama, M. Koyano, H. Oobayashi, H. Adachi et T. Yamada. 1979. Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers,*Jpn. J. Ind. Health* 21: 29-35 [en japonais, avec résumé et tableaux en anglais].

Nagano, K., E. Nakayama, H. Oobayashi, T. Yamada, H. Adachi, T. Nishizawa, H. Ozawa, M. Nakaichi, H. Okuda, K. Minami et K. Yamazaki. 1981. Embryotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in mice, *Toxicology* 20: 335-343.

Nagano, K., E. Nakayama, M. Koyano, H. Oobayashi, T. Nishizawa, H. Okuda et K. Yamazaki. 1984. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan, *Environ. Health Perspect.* 57: 75-84.

Nelson, B.K., J.V. Setzer, W.S. Brightwell, P.R. Mathinos, M.H. Kuczuk, T.E. Weaver et P.T. Goad. 1984a. Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats, *Environ. Health Perspect.* 57: 261-271.

Nelson, B.K., W.S. Brightwell, J.R. Burg et V.J. Massari. 1984b. Behavioral and neurochemical alterations in the offspring of rats after maternal or paternal inhalation exposure to the industrial solvent 2-méthoxyéthanol, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 20: 269-279.

Nelson, B.K., C.V. Vorhees, W.J. Scott et L. Hastings. 1989. Effects of 2-méthoxyéthanol on fetal development, postnatal behavior, and embryonic intracellular pH of rats, *Neurotoxicol. Teratol.* 11: 273-284.

Nelson, B.K., D.L. Conover, W.S. Brightwell, P.B. Shaw, D. Werren, R.M. Edwards et J.M. Lary. 1991. Marked increase in the teratogenicity of the combined administration of the industrial solvent 2-methoxyethanol and radiation in rats, *Teratology* 43: 621-634.

NTP (National Toxicology Program). 1993. *NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol (CAS Nos.109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F$_1$ mice*, U.S. Department of Health and Human Services, 122 p. et annexes. (NTP Toxicity Report Series No. 26; NIH Publication No. 93-3349).

Ohi, G. et D.H. Wegman. 1978. Transcutaneous ethylene glycol monomethyl ether poisoning in the work setting, *J. Occup. Med.* 20: 675-676.

OMS (Organisation mondiale de la santé). 1990. *2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates*, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Genève (Suisse), 126 p. (PISPC Critère d'hygiène de l'environnement 115).

Rachamin, G., R. Kusiak, L. Wong et S. Guirguis. 1996. *Exposure to glycol ethers in Ontario workplaces,* Section des études sur la santé et la sécurité, Direction de la santé et de la sécurité au travail, ministère du Travail de l'Ontario, janvier 1996.

Rao, K.S., S.R. Cobel-Geard, J.T. Young, T.R. Hanley, Jr., W.C. Hayes, J.A. John et R.R. Miller. 1983. Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats, *Fundam. Appl. Toxicol.* 3: 80-85.

Reader, S.C.J., C. Shingles et M.D. Stonard. 1991. Acute testicular toxicity of 1,3-dinitrobenzene and ethylene glycol monomethyl ether in the rat: Evaluation of biochemical effect markers and hormonal responses, *Fundam. Appl. Toxicol.* 16: 61-70.

Riddick, J., W.B. Bunger et T.K. Sakano. 1986. *Organic solvents: physical properties and methods of purification,* 4e édition, John Wiley and Sons, New York (N.Y.), 1325 p.

Riddle, M., W. Williams, D. Andrews, C. Copeland, R. Luebke et R. Smialowicz. 1992. Species and strain comparisons of immunosuppression by 2-methoxyethanol (ME) and 2-methoxyacetic acid (MAA), *Toxicologist* 12: 177 (résumé 632).

Riddle, M.M., W.C. Williams et R.J. Smialowicz. 1996. Repeated high dose oral exposure or continuous subcutaneous infusion of 2-methoxyacetic acid does not suppress humoral immunity in the mouse, *Toxicology* 109: 67-74.

Ritter, E.J., W.J. Scott, Jr., J.L. Randall et J.M. Ritter. 1985. Teratogenicity of dimethoxyethyl phthalate and its metabolites methoxyethanol and methoxyacetic acid in the rat, *Teratology* 32: 25-31.

Rogozen, M.B., H.E. Rich, M.A. Gutman et D. Grosjean. 1987. *Evaluation of potential toxic air contaminants, Phase I*, State of California Air Resources Board, Sacramento (Calif.), 23 décembre 1987 (Rapport final Contrat A4-131-32).

Samuels, D.M., J.E. Doe et D.J. Tinston. 1984. The effects on the rat testis of single inhalation exposures to ethylene glycol monoalkyl ethers, in particular ethylene glycol monomethyl ether, *Arch. Toxicol., Suppl.* 7: 167-170.

Santé Canada. 1994. Loi canadienne sur la protection de l'environnement — *Évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaires*, Groupe Communication Canada, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1998a. Glycol ethers in consumer products. Communication personnelle de P. Chowhan, Bureau de la sécurité des produits, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1998b. Glycol ethers in therapeutic products. Communication personnelle de S. Kealey, Direction des médicaments, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1998c. Glycol ethers in cosmetic products. Communication personnelle de C. Denman, Direction générale de la protection de la santé/DGPS, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1998d. Glycol ethers in pesticides. Communication personnelle de V. Bergeron, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1999. Datasheets for recent studies on 2-méthoxyéthanol. Section des substances prioritaires, Ottawa (Ont.).

Savolainen, H. 1980. Glial cell toxicity of ethyleneglycol monomethylether vapor, *Environ. Res.* 22: 423-430.

Schenker, M.B. 1996. Reproductive health effects of glycol ether exposure in the semiconductor industry, *Occup. Hyg.* 2: 367-372.

Schenker, M.B., E.B. Gold, J.J. Beaumont, B. Eskenazi, S.K. Hammond, B.L. Lasley, S.A. McCurdy, S.J. Samuels, C.L. Saiki et S.H. Swann. 1995. Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry, *Am. J. Ind. Med.* 28: 639-659.

Schriever, E. et R. Marutzky. 1990. VOC emissions of coated parqueted floors. *In: Indoor Air '90*, comptes rendus de la 5^{e} conférence internationale sur la qualité de l'air intérieur et le climat, 29 juillet - 3 août 1990, Toronto (Ont.), vol. 3. Société canadienne d'hypothèques et de logement, Ottawa (Ont.), p. 551-555.

Scott, W.J., R. Fradkin, W. Wittfoht et H. Nau. 1989. Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates, *Teratology* 39: 363-373.

Sleet, R.B., J.A. Greene et F. Welsch. 1988. The relationship of embryotoxicity to disposition of 2-méthoxyéthanol in mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 93: 195-207.

Sleet, R.B., F. Welsch, C.B. Myers et M.C. Marr. 1996. Developmental phase specificity and dose-response effects of 2-methoxyethanol in rats, *Fundam. Appl. Toxicol.* 29: 131-139.

Smialowicz, R.J., M.M. Riddle, R.W. Luebke, C.B. Copeland, D. Andrews, R.R. Rogers, L.E. Gray et J.W. Laskey. 1991a. Immunotoxicity of 2-methoxyethanol following oral administration in Fischer 344 rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 109: 494-506.

Smialowicz, R.J., M.M. Riddle, R.R. Rogers, C.B. Copeland, R.W. Luebke et D.L. Andrews. 1991b. Evaluation of the immunotoxicity of orally administered 2-methoxyacetic acid in Fischer 344 rats, *Fundam. Appl. Toxicol.* 17: 771-781.

Smialowicz, R.J., W.C. Williams, M.M. Riddle, D.L. Andrews, R.W. Luebke et C.B. Copeland. 1992a. Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats, *Fundam. Appl. Toxicol.* 18: 621-627.

Smialowicz, R.J., M.M. Riddle, W.C. Williams, C.B. Copeland, R.W. Luebke et D.L. Andrews. 1992b. Differences between rats and mice in the immunosuppressive activity of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid, *Toxicology* 74: 57-67.

Smialowicz, R.J., M.M. Riddle et W.C. Williams. 1993. Methoxyacetaldehyde, an intermediate metabolite of 2-methoxyethanol, is immunosuppressive in the rat, *Fundam. Appl. Toxicol.* 21: 1-7.

Smialowicz, R.J., M.M. Riddle et W.C. Williams. 1994. Species and strain comparisons of immunosuppression by 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid, *Int. J. Immunopharmacol.* 16(8): 695-702.

Smyth, H.F., Jr., J. Seaton et L. Fischer. 1941. The single dose toxicity of some glycols and derivatives, *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 23: 259-268.

Stemmler, K., W. Mengon, D.J. Kinnison et J.A. Kerr. 1997. OH radical-initiated oxidation of 2-butoxyethanol under laboratory conditions related to the troposphere: product studies and proposed mechanism, *Environ. Sci. Technol.* 31: 1496-1504.

Swan, S.H. et W. Forest. 1996. Reproductive risks of glycol ethers and other agents used in semiconductor manufacturing, *Occup. Hyg.* 2: 373-385.

Swan, S.H., J.J. Beaumont, S.K. Hammond, J. VonBehren, R.S. Green, M.F. Hallock, S.R. Woskie, C.J. Hines et M.B. Schenker. 1995. Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the semiconductor health study: agent-level analysis, *Am. J. Ind. Med.* 28: 751-769.

Timbrell, J.A., R.P. Draper, M. Butterworth et D.M. Creasy. 1996. Detection of testicular toxicity of 2-methoxyethanol using urinary creatine, *Occup. Hyg.* 2: 153-160.

Toraason, M. et M. Breitenstein. 1988. Prenatal ethylene glycol monomethyl ether (EGME) exposure produces electrocardiographic changes in the rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 95: 321-327.

Toraason, M., B. Stringer et R. Smith. 1986c. Ornithine decarboxylase activity in the neonatal rat heart following prenatal exposure to ethylene glycol monomethyl ether, *Drug Chem. Toxicol.* 9(1): 1-14.

Toraason, M., B. Stringer, P. Stober et B.D. Hardin. 1985. Electrocardiographic study of rat fetuses exposed to ethylene glycol monomethyl ether (EGME), *Teratology* 32: 33-39.

Toraason, M., M.J. Breitenstein et R.J. Smith. 1986a. Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) inhibits rat embryo ornithine decarboxylase (ODC) activity, *Drug Chem. Toxicol.* 9: 191-203.

Toraason, M., R.W. Niemeier et B.D. Hardin. 1986b. Calcium homeostasis in pregnant rats treated with ethylene glycol monomethyl ether (EGME), *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 86: 197-203.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1986. *Health and environmental effects profile for 2-methoxyethanol,* Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati (Ohio) (EPA/600/x-87/025; NTIS PB89-119531).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1992. Initial submission: Letter from Eastman Kodak Co. to Office of Toxic Substances regarding toxicity studies of nine glycol ethers with attachments and cover letter dated 092892 (Doc #88-920008915; NTIS/OTS0570960).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1997. *Exposure factors handbook. Vol. III: Activity factors*, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, Washington (D.C.), août 1997 (EPA/600/P-95/002Fc).

Vachhrajani, K.D. et K.K. Dutta. 1992. Stage specific effect during one seminiferous epithelial cycle following ethylene glycol monomethyl ether exposure in rats, *Ind. J. Exp. Biol.* 30: 892-896.

Van Leeuwen, C.J., P.T.J. Van Der Zandt, T. Aldenberg, H.J.M. Verhaar et J.L.M. Hermens. 1992. Application of QSARs, extrapolation and equilibrium partitioning in 2-methoxyethanol effects assessment. I. Narcotic industrial pollutants, *Environ. Toxicol. Chem.* 11: 267-282.

Versar Inc. 1986. *Standard scenarios for estimating exposure to chemical substances during use of consumer products*, vol. 1, préparé pour la Exposure Evaluation Division, Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.) (EPA Contract No. 68-02-3968, septembre 1986).

Villalobos-Pietrini, R., S. Gómez-Arroyo, M. Altamirano-Lozano, P. Orozco et P. Ríos. 1989. Cytogenetic effects of some cellosolves, *Rev. Int. Contam. Ambient.* 5: 41-48.

Welch, L.S. et M.R. Cullen. 1988. Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects, *Am. J. Ind. Med.* 14: 527-536.

Welch, L.S., S.M. Schrader, T.W. Turner et M.R. Cullen. 1988. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction, *Am. J. Ind. Med.* 14: 509-526.

Welsch, F. et R.B. Sleet. 1987. Metabolism and disposition of a teratogenic dose of 2-méthoxyéthanol (ME) in pregnant CD-1 mice, *Teratology* 36: 16A.

Whittaker, S.G., F.K. Zimmermann, B. Dicus, W.W. Piegorsch, S. Fogel et M.A. Resnick. 1989. Detection of induced mitotic chromosome loss in *Saccharomyces cerevisiae* — an interlaboratory study, *Mutat. Res.* 224: 31-78.

Wickramaratne, G.A. de S. 1986. The teratogenic potential and dose–response of dermally administered ethylene glycol monomethyl ether (EGME) estimated in rats with the Chernoff-Kavlock assay, *J. Appl. Toxicol.* 6: 165-166.

Williams, W.C., M.M. Riddle, C.B. Copeland, D.L. Andrews et R.J. Smialowicz. 1995. Immunological effects of 2-methoxyethanol administered dermally or orally to Fischer 344 rats, *Toxicology* 98: 215-223.

Zavon, M.R. 1963. Methyl cellosolve intoxication, *Am. Ind. Hyg. Assoc.* J. 24: 36-41.

Zeiger E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor et K. Mortelmans. 1992. *Salmonella* mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals, *Environ. Mol. Mutagen.* 19 (Suppl. 21): 2-141.

Zimmermann, F.K., V.W. Mayer, I. Scheel et M.A. Resnick. 1985. Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*, *Mutat. Res.* 149: 339-351.

Zissu, D. 1995. Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers, *Contact Dermatitis* 32: 74-77.

ANNEXE A: Stratégies de recherche utilisées pour relever les données pertinentes

Évaluation sur l'environnement

On a trouvé les données utiles à l'évaluation de la « toxicité » du 2-méthoxyéthanol pour l'environnement au sens de la LPCE dans des documents de synthèse, plus les documents publiés, cités dans les bibliographies, et au moyen de recherches en ligne effectuées entre janvier et mai 1996 dans les bases de données suivantes : ASFA (Aquatic Sciences and Fisheries Abstracts, Cambridge Scientific Abstracts; 1990–1996), BIOSIS (*Biosciences Information Services*; 1990–1996), CAB (*Commonwealth Agriculture Bureaux*; 1990–1996), CESARS (Chemical Evaluation Search and Retrieval System, ministère de l'Environnement de l'Ontario et département des Ressources naturelles du Michigan; 1996), CHRIS (Chemical Hazard Release Information System; 1964–1985), Current Contents (*Institute for Scientific Information*; 1993 – 15 janvier 1996), ELIAS (Environmental Library Integrated Automated System, bibliothèque d'Environnement Canada; janvier 1996), Enviroline (*R.R. Bowker Publishing Co.*; novembre 1995 – juin 1996), Environmental Abstracts (1975 – février 1996), Environmental Bibliography (*Environmental Studies Institute, International Academy* at Santa Barbara; 1990–1996), GEOREF (Geo Reference Information System, *American Geological Institute*; 1990–1996), HSDB (Hazardous Substances Data Bank, *U.S. National Library of Medicine*; 1996), *Life Sciences* (Cambridge Scientific Abstracts; 1990–1996), NTIS (*National Technical Information Service*, département du Commerce des États-Unis; 1990–1996), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, *U.S. National Library of Medicine*; 1990–1996), POLTOX (Cambridge Scientific Abstracts, *U.S. National Library of Medicine*; 1990–1995), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, *U.S. National Institute for Occupational Safety and Health*; 1996), Toxline (*U.S. National Library of Medicine*; 1990–1996), TRI93 (Toxic Chemical Release Inventory, *U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances*; 1993), USEPA-ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk, *U.S. Environmental Protection Agency*; jusqu'au 21 décembre 1994), WASTEINFO (*Waste Management Information Bureau of the American Energy Agency*; 1973 – septembre 1995) et Water Resources Abstracts (*U.S. Geological Survey*, département de l'Intérieur des États-Unis; 1990–1996). On s'est servi de *Reveal Alert* pour conserver un dossier permanent des publications scientifiques courantes concernant les effets potentiels du 2-méthoxyéthanol sur l'environnement. Les données obtenues après le 30 septembre 1999 n'ont pas été prises en compte dans l'évaluation.

On a aussi effectué une enquête auprès de l'industrie canadienne en vertu de l'article 16 de la LCPE (Environnement Canada, 1997b, 1997c). Les entreprises visées, dont les activités commerciales mettaient en jeu plus de 1 000 kg de 2-méthoxyéthanol, étaient tenues de fournir de l'information sur l'utilisation, les rejets, la concentration dans l'environnement et les effets du 2-méthoxyéthanol, ainsi que les autres données pertinentes à leur disposition.

Évaluation sur la santé

Outre les études mentionnées dans la recherche préparée par *BIBRA International*, on a trouvé des données récentes en cherchant le nom chimique ou le numéro CAS du 2-méthoxyéthanol et de l'acétate de 2-méthoxyéthyle à partir d'août 1996 dans les bases de données suivantes : CAB Abstracts, Canadian Research Index, DIALOG (Cancerlit, Environmental Bibliography, Waternet, Water Resources Abstracts, Enviroline, Pollution Abstracts et NTIS), Food Science and Technology Abstracts, Medline, Toxline Plus et TOXNET (CCRIS [Chemical Carcinogenesis Research Information System, *U.S. National Cancer Institute*], GENE-TOX [*Genetic Toxicology, U.S. Environmental Protection Agency*] et EMIC [*Environmental Mutagen Information Center* database, *Oak Ridge National Laboratory*]). On n'a tenu compte que des données saisies après octobre 1999 pour la rédaction du rapport.

En plus des bases de données précitées, on a consulté des fonctionnaires du Bureau de la sécurité des produits et de la Direction des médicaments de Santé Canada ainsi que de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire afin de recueillir d'autres renseignements utiles pour le rapport.

Tableau 1 : Estimations de l'absorption de 2-méthoxyéthanol par les Canadiens adultes (pire scénario/valeurs limitantes)

Milieu d'exposition	Hypothèses[1]	Absorption estimative (mg/kg-mc par jour)
Environnement (exposition indirecte)		
Air	- limite de détection du 2-méthoxyéthanol dans l'air établie lors de l'étude canadienne sur divers milieux (5 µg/m^3) (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998) - un Canadien adulte moyen pèse 70,9 kg et respire 16,2 m^3 d'air par jour (DHM, 1998)	0,0011
Eau	- limite de détection du 2-méthoxyéthanol dans l'eau établie lors de l'étude canadienne sur divers milieux (0,6 µg/L) (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998) - un Canadien adulte moyen pèse 70,9 kg et boit 1,5 L d'eau potable par jour (DHM, 1998)	0,000 013
Produits de consommation (exposition directe)		
Dissolvant pour vernis à ongles	- valeur supérieure de la fourchette >30–100% de 2-méthoxyéthanol dans le dissolvant pour vernis à ongles - utilisation typique de 3,06 g de dissolvant à chaque occasion, à raison de 0,29 fois par jour pour les utilisateurs seulement (U.S. EPA, 1997) - masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) $\frac{(1)\,(0{,}29/\text{jour})\,(3\,060\text{ mg})}{(70{,}9\text{ kg})}$	12,5
Produit de nettoyage liquide tout usage	**Inhalation** - concentration maximale de 2 % de 2-méthoxyéthanol (Flick, 1986, 1989) - utilisation d'une masse de 35 g à chaque occasion, exposition de 0,47 heure, pièce d'un volume de 20 m^3, rythme respiratoire de 1,3 m^3/heure pour un adulte moyen se livrant à un léger exercice et fréquence d'utilisation de 360 jours par année (Versar Inc., 1986) - masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) $\frac{(0{,}02)\,(35\,000\text{ mg})\,(0{,}47\text{ heure})\,(1{,}3\text{ m}^3/\text{heure})\,(360/365\text{ jours})}{(20\text{ m}^3)\,(70{,}9\text{ kg})}$	0,3

Milieu d'exposition	Hypothèses[1]	Absorption estimative (mg/kg-mc par jour)
	Voie cutanée - concentration maximale de 2% de 2-méthoxyéthanol (Flick, 1986, 1989) - fréquence d'utilisation de 360 jours par année, surface de 400 cm^2 exposée (les deux paumes), densité du produit de 1,19 g/cm^3 et pellicule de $2,1 \times 10^{-3}$ cm^2 d'épaisseur sur la peau (Versar Inc., 1986) - masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) $\frac{(0,02)\ (360/365\ \text{jours})\ (400\ cm^2)\ (1,19\ g/cm^3)\ (2,1 \times 10^{-3}\ cm^2)\ (1\ 000\ mg/g)}{(70,9\ kg)}$	0,28
Nettoyant tout usage en pulvérisateur	**Inhalation** - concentration maximale de 2% de 2-méthoxyéthanol (Flick, 1986, 1989) - utilisation d'une masse de 76 g à chaque occasion, exposition de 0,47 heure, pièce d'un volume de 20 m^3, rythme respiratoire de 1,3 m^3/heure pour un adulte moyen se livrant à un léger exercice et fréquence d'utilisation de 360 jours par année (Versar Inc., 1986) - masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) $\frac{(0,02)\ (76\ 000\ mg)\ (0,47\ \text{heure})\ (1,3\ m^3/\text{heure})\ (360/365\ \text{jours})}{(20\ m^3)\ (70,9\ kg)}$	0,65 [concentration dans l'air intérieur estimée à 76 mg/m^3]
	Voie cutanée - concentration maximale de 2% de 2-méthoxyéthanol (Flick, 1986, 1989) - fréquence d'utilisation de 360 jours par année, surface de 400 cm^2 exposée (les deux paumes), densité de 0,88 g/cm^3 du produit et pellicule de $2,1 \times 10^{-3}$ cm^2 d'épaisseur sur la peau (Versar Inc., 1986) - masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) $\frac{(0,02)\ (360/365\ \text{jours})\ (400\ cm^2)\ (0,88\ g/cm^3)\ (2,1 \times 10^{-3}\ cm^2)\ (1\ 000\ mg/g)}{(70,9\ kg)}$	0,21
Vernis	**Inhalation** - concentration maximale de 1,1% de 2-méthoxyéthanol (Versar Inc., 1986) - utilisation d'une masse de 150 g à chaque occasion, exposition de 0,47 heure, pièce d'un volume de 125 m^3, rythme respiratoire de 1,3 m^3/heure pour un adulte moyen se livrant à un léger exercice et fréquence d'utilisation de 24 jours par année (Versar Inc., 1986) - masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) $\frac{(0,011)\ (150\ 000\ mg)\ (0,47\ \text{heure})\ (1,3\ m^3/\text{heure})\ (360/365\ \text{jours})}{(125\ m^3)\ (70,9\ kg)}$	0,0075 [concentration dans l'air intérieur estimée à 13 mg/m^3]

Milieu d'exposition	Hypothèses[1]	Absorption estimative (mg/kg-mc par jour)
	Voie cutanée - concentration maximale de 1,1% de 2-méthoxyéthanol (Versar Inc., 1986) - fréquence d'utilisation de 24 jours par année, surface de 190 cm^2 exposée (10 % des mains et des avant-bras), densité du produit de 0,88 g/cm^3 et pellicule de $15{,}88 \times 10^{-3}$ cm^2 d'épaisseur sur la peau (Versar Inc., 1986) - masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) $\frac{(0{,}011)\,(24/365\ \text{jours})\,(190\ cm^2)\,(0{,}88\ g/cm^3)\,(15{,}88 \times 10^{-3}\ cm^2)\,(1\,000\ mg/g)}{(70{,}9\ kg)}$	0,027

[1] On suppose que tout le 2-méthoxyéthanol dans le produit de consommation est absorbé.

ÉBAUCHE POUR
COMMENTAIRES DU PUBLIC

DRAFT FOR
PUBLIC COMMENTS

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE

RAPPORT D'ÉVALUATION

2-ÉTHOXYÉTHANOL

Environnement Canada
Santé Canada

Août 2000

TABLE DES MATIÈRES

SYNOPSIS 2

1.0 INTRODUCTION 4

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 9

2.1 IDENTITÉ ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 9
2.2 CARACTÉRISATION DE LA PÉNÉTRATION DANS L'ENVIRONNEMENT 9
2.2.1 Production, importation et utilisations 9
2.2.2 Sources et rejets 10
2.2.2.1 Sources naturelles 10
2.2.2.2 Sources anthropiques 10
2.3 CARACTÉRISATION DE L'EXPOSITION 11
2.3.1 Devenir dans l'environnement 11
2.3.1.1 Air 11
2.3.1.2 Eau 11
2.3.1.3 Sols 11
2.3.1.4 Biote 12
2.3.1.5 Distribution dans l'environnement 12
2.3.2 Concentrations dans l'environnement 13
2.3.2.1 Étude sur l'exposition dans plusieurs milieux 13
2.3.2.2 Air ambiant 13
2.3.2.3 Air intérieur 14
2.3.2.4 Eaux de surface 14
2.3.2.5 Produits de consommation 14
2.3.2.6 Modélisation de la fugacité 15
2.4 CARACTÉRISATION DES EFFETS 16
2.4.1 Écotoxicologie 16
2.4.1.1 Organismes terrestres 16
2.4.1.2 Organismes aquatiques 16
2.4.2 Effets atmosphériques non biotiques 17
2.4.3 Animaux de laboratoire et essais in vitro 18
2.4.3.1 Cinétique et métabolisme 18
2.4.3.2 Toxicité aiguë 19
2.4.3.3 Toxicité à court terme 19
2.4.3.3.1 Ingestion 19
2.4.3.3.2 Inhalation 20
2.4.3.4 Toxicité subchronique 20
2.4.3.4.1 Ingestion 20

2.4.3.4.2 Inhalation....22
2.4.3.5 Toxicité chronique et cancérogénicité....23
2.4.3.6 Génotoxicité....23
2.4.3.7 Toxicité pour le développement....24
2.4.3.7.1 Ingestion....24
2.4.3.7.2 Inhalation....24
2.4.3.7.3 Voie cutanée....25
2.4.3.8 Toxicité pour la reproduction....25
2.4.3.8.1 Ingestion....25
2.4.3.8.2 Inhalation....27
2.4.3.9 Effets immunologiques....27
2.4.4 Humains....27

3.0 ÉVALUATION PROPOSÉE DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999....29

3.1 LCPE 1999, 64*a*) : ENVIRONNEMENT....29
3.1.1 Paramètres d'évaluation....29
3.1.2 Évaluation du risque environnemental....29
3.1.2.1 Organismes terrestres....29
3.1.2.1.1 Faune....29
3.1.2.1.2 Organismes terricoles....30
3.1.2.2 Organismes aquatiques....31
3.1.2.3 Discussion de l'incertitude....31
3.2 LCPE 1999, 64*b*) : ENVIRONNEMENT ESSENTIEL POUR LA VIE....32
3.3 LCPE 1999, 64*c*) : SANTÉ HUMAINE....32
3.3.1 Estimation de l'exposition potentielle chez les humains....32
3.3.2 Caractérisation du danger pour la santé humaine....35
3.3.3 Caractérisation du risque pour la santé humaine....35
3.3.4 Incertitudes et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine....37
3.4 CONCLUSIONS PROPOSÉES....38
3.5 CONSIDÉRATIONS RELATIVES AU SUIVI (MESURES À PRENDRE)....39

4.0 RÉFÉRENCES....40

ANNEXE A : STRATÉGIES DE RECHERCHE UTILISÉES POUR RETRACER LES DONNÉES UTILES....53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Émissions de 2-éthoxyéthanol et de son acétate libérées par les produits de consommation55
Tableau 2 : Estimations (aux limites supérieures) de l'absorption de 2-éthoxyéthanol dans divers groupes d'âge de la population....56
Tableau 3 : Estimations (aux limites supérieures) de l'absorption de 2-éthoxyéthanol par le biais des produits de consommation, pour un Canadien adulte....57

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

AEA	acide éthoxyacétique
CAS	*Chemical Abstracts Service*
CD_5	concentration dangereuse pour 5 % de l'espèce expérimentale
CI_{50}	concentration inhibitrice pour 50 % de l'espèce expérimentale
CL_{50}	concentration létale médiane
CMENO	concentration minimale avec effet nocif observé
CMEO	concentration minimale avec effet observé
CSENO	concentration sans effet nocif observé
CSEO	concentration sans effet observé
DL_{50}	dose létale médiane
EALD	éthoxyacétaldéhyde
FBC	facteur de bioconcentration
INRP	Inventaire national des rejets de polluants
K_{co}	coefficient de sorption dans le sol
K_{oe}	coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
kg-m.c.	kilogramme de masse corporelle
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LCPE 1999	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement* 1999
LSIP	Liste des substances d'intérêt prioritaire
NO_x	oxydes d'azote
PCOP	potentiel de création d'ozone photochimique
PDO	potentiel de destruction de l'ozone
PRP	potentiel de réchauffement de la planète
VCT	valeur critique de la toxicité
VEE	valeur estimée de l'exposition
VESEO	valeur estimée sans effet observé

Synopsis

Le 2-éthoxyéthanol n'est pas produit sur une base commerciale au Canada, mais cette substance est importée et sert principalement à la fabrication d'autres produits. Tous les rejets déclarés dans l'environnement se font dans l'atmosphère; une partie du 2-éthoxyéthanol se retrouve également dans les décharges et autres sites d'enfouissement des déchets.

Le 2-éthoxyéthanol réagit avec les radicaux hydroxyles présents dans l'air et sa demi-vie varie d'environ 0,2 à 4 jours. On estime que la majeure partie du 2-éthoxyéthanol libéré dans l'atmosphère demeure dans l'air, mais qu'une proportion néanmoins appréciable se retrouverait ensuite dans l'eau et le sol. Le 2-éthoxyéthanol se biodégrade dans les eaux de surface et le sol (dans des conditions aérobies), sa demi-vie estimative dans ces milieux variant entre une et quatre semaines (le composé persiste un peu plus longtemps en conditions anaérobies). Comme le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau du 2-éthoxyéthanol est très faible, on ne s'attend pas à une bioaccumulation importante de ce composé. Il existe très peu de données sur les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans l'environnement, que ce soit au Canada ou ailleurs.

On possède cependant des données sur la toxicité de ce composé pour les organismes aquatiques, y compris pour les microorganismes, les invertébrés et le poisson. Selon un certain nombre d'études, le 2-éthoxyéthanol n'est pas très toxique pour ces organismes, la valeur de la CL_{50} étant supérieure à la plus forte concentration testée.

Les valeurs d'exposition dans l'air ont été établies à partir des données de surveillance limitées disponibles pour le Canada. Dans le cas, par contre, de l'exposition dans le sol et l'eau, les valeurs d'exposition ont dû être estimées à l'aide d'un modèle de fugacité, faute de données de surveillance environnementale. Les concentrations estimatives de 2-éthoxyéthanol dans l'environnement se sont avérées de plusieurs ordres de grandeur inférieures aux seuils d'effets nocifs calculés pour les organismes sensibles.

Le 2-éthoxyéthanol ne cause pas l'appauvrissement de l'ozone stratosphérique, ni ne contribue de façon significative aux changements climatiques ou à la formation d'ozone troposphérique.

Chez de multiples espèces d'animaux expérimentaux exposées par diverses voies, le 2-éthoxyéthanol a régulièrement produit des effets sur le sang, la reproduction (effets sur les testicules et les paramètres du sperme) et le développement. Certaines données limitées indiquent également que cette substance a eu des effets sur le sang et provoqué une réduction de la production de sperme chez des populations humaines qui y ont été exposées au travail. Bien que les données de surveillance soient très limitées, il existe un grand écart entre, d'une part, les estimations (aux limites supérieures) de l'exposition au 2-éthoxyéthanol dans l'environnement en général et, d'autre part, les niveaux prudents associés à la manifestation des effets critiques. Dans le cas par contre de l'exposition due à certains produits de consommation contenant du 2-éthoxyéthanol, les estimations (aux limites supérieures) de

l'exposition peuvent se rapprocher de ces niveaux prudents avec effets, voire les dépasser. À noter toutefois que le degré de confiance à l'égard des estimations sur l'exposition associée aux produits de consommation est jugé extrêmement faible.

À la lumière de ce qui précède, on conclut que le 2-éthoxyéthanol ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ni dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger pour l'environnement essentiel à la vie. Sur la base d'une comparaison entre les estimations (aux limites supérieures) de l'exposition dans l'environnement en général et les niveaux prudents avec effets, on conclut que le 2-éthoxyéthanol ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions qui constituent, ou de nature à constituer, un danger pour la vie ou la santé humaines au Canada. En conséquence, il est proposé que le 2-éthoxyéthanol ne soit pas considéré « toxique » au sens du paragraphe 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement 1999* (LCPE 1999).

Bien que la présence du 2-éthoxyéthanol n'ait pas été décelée dans les émissions produites par un éventail de produits de consommation vendus au Canada, il est souhaitable de recueillir des données plus nombreuses et plus représentatives sur l'utilisation de ce composé dans les produits de consommation au Canada.

1.0 INTRODUCTION

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE 1999) exige des ministres fédéraux de l'Environnement et de la Santé qu'ils préparent et publient une liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP) identifiant les substances chimiques, les groupes de substances chimiques, les effluents et les déchets qui peuvent être nocifs pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine. La Loi exige également des deux ministres qu'ils évaluent ces substances et qu'ils déterminent si elles sont « toxiques », ou si elles sont susceptibles de le devenir, au sens de l'article 64 de la Loi :

> [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :
> *a*) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
> *b*) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
> *c*) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Les substances dont l'évaluation révèle la toxicité au sens de l'article 64 peuvent être inscrites dans l'annexe I de la Loi, et on peut envisager, à leur égard, d'éventuelles mesures de gestion du risque, par exemple un règlement, des lignes directrices, des plans de prévention de la pollution ou des codes de pratiques, pour en régir tout aspect du cycle de vie (de la recherche-développement à l'élimination finale en passant par la fabrication, l'utilisation, l'entreposage et le transport).

Sur la base de l'analyse initiale de l'information facilement accessible, la Commission consultative d'experts auprès des ministres sur la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire (Commission consultative, 1995) a invoqué les motifs suivants pour justifier l'évaluation du 2-éthoxyéthanol (ainsi que du 2-méthoxyéthanol et du 2-butoxyéthanol) :

> Les sources potentielles d'exposition à ces composés comprennent les rejets de diverses utilisations par l'industrie et le grand public. Ces composés sont largement employés comme solvants dans les peintures et les enduits protecteurs, dans les encres d'imprimerie, dans les solvants et les nettoyants industriels, dans la production de plastifiants, comme dégivrants dans les carburants et les liquides de freins d'automobiles et dans la fabrication de produits électroniques. Les effets de l'exposition incluent des troubles du système nerveux central, du système sanguin, des reins et du foie chez les humains et les animaux. Il importe d'évaluer la présence de ces substances dans l'environnement canadien, l'exposition à celles-ci et les risques qu'elles présentent pour la santé humaine.

On peut obtenir dans des documents connexes des descriptions des méthodes utilisées pour évaluer les effets des substances d'intérêt prioritaire sur l'environnement et la santé humaine.

Un document intitulé « Évaluations environnementales des substances d'intérêt prioritaire conformément à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Guide, version 1.0, mars 1997 » (Environnement Canada, 1997a) a été publié pour servir de guide à l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire au Canada. On peut acheter ce document en le commandant des :

Publications sur la protection de l'environnement
Direction générale de l'avancement des technologies environnementales
Environnement Canada
Ottawa (Ontario)
K1A 0H3

On peut également l'obtenir par Internet sur le site Web de la Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, à l'adresse www.ec.gc.ca/cceb1/fre/psap.htm, sous le titre « Guide technique ». Il est à noter que la démarche décrite ici a été modifiée de façon à tenir compte des progrès récents qui ont été réalisés en ce qui a trait aux méthodes d'évaluation du risque et qui seront mentionnés dans les futures versions du guide de l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire.

Les stratégies de recherche employées pour relever les données ayant servi à évaluer la pénétration et le devenir du produit dans l'environnement, l'exposition à ce produit et ses effets potentiels sur l'environnement (avant octobre 1999) sont décrites à l'annexe A. Des articles de synthèse ont été consultés au besoin. Cependant, toutes les études originales ayant servi à déterminer si le 2-éthoxyéthanol était « toxique » au sens des alinéas 64*a*) ou 64*b*) de la LCPE (1999) ont fait l'objet d'une analyse critique de la part du personnel d'Environnement Canada.

La démarche suivie pour évaluer les effets sur la santé humaine est exposée dans la publication de la Direction de l'hygiène du milieu (Santé Canada) intitulée « *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* -- L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire » (Santé Canada, 1994), qu'on peut obtenir auprès du :

Centre d'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

ou par le site Web des publications de la Direction de l'hygiène du milieu (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/dpc.htm). Cette démarche est également décrite dans un article qui a été publié dans le *Journal of Environmental Science and Health - Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* (Meek *et al.*, 1994). À remarquer que la démarche décrite dans cet article a évolué depuis et qu'elle comporte maintenant des faits récents relativement aux méthodes d'évaluation du risque qui sont décrits sur le site Web de la Division des substances environnementales (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/dpc/contaminants_env/pesip/pesip.htm) et qui seront traités dans des éditions futures du document sur la méthode d'évaluation des effets sur la santé humaine.

Étant donné le caractère extrêmement restreint des données pouvant servir à estimer l'exposition de la population, la méthode d'évaluation du 2-éthoxyéthanol est inévitablement limitée. Dans le cadre de la présente évaluation, une analyse critique a été faite de l'information utile à la caractérisation des dangers pour la santé, afin de vérifier les effets critiques. Ainsi, les concentrations minimales ayant provoqué ces effets lors des études réalisées sur des animaux de laboratoire ou chez les populations humaines exposées ont été comparées aux estimations les plus pessimistes (estimations aux limites supérieures) de l'exposition. Puis, la pertinence de ces marges d'exposition assez brutes a été évaluée en regard de l'apport provenant de sources diverses, y compris des différents milieux et des produits de consommation, sur la base des données limitées disponibles pour le Canada. Cette démarche a servi de fondement à l'analyse visant à déterminer si d'autres informations seraient nécessaires pour déterminer la priorité à accorder à l'étude des options visant à réduire l'exposition dans l'environnement en vertu de la LCPE 1999. Cet exercice a également permis de cerner les domaines à approfondir pour mieux caractériser les risques provenant de toutes les sources, pour la population du Canada.

Les données pertinentes à l'évaluation de l'exposition de la population et des effets potentiels de la substance sur la santé humaine ont été obtenues d'un document de synthèse préparé en 1996 par BIBRA Toxicology International, ainsi que de recherches documentaires; les stratégies précises utilisées à cette fin sont décrites à l'annexe A (avant janvier 2000). De plus, toutes les études originales ayant servi de fondement à l'évaluation du caractère « toxique » du 2-éthoxyéthanol en vertu de l'alinéa 64*c*) de la LCPE 1999 ont fait l'objet d'une analyse critique par le personnel de Santé Canada.

Les parties du rapport d'évaluation qui ont trait à l'évaluation environnementale du 2-éthoxyéthanol, de même que la documentation complémentaire afférente (Environnement Canada, 1999), ont été rédigées ou révisées par les membres du Groupe-ressource environnemental établi par Environnement Canada pour étayer l'évaluation environnementale :

D. Boersma, Environnement Canada
R. Breton, Environnement Canada
P. Cureton, Environnement Canada
N. Davidson, Environnement Canada
R. Desjardins, Environnement Canada
L. Hamel, *Union Carbide Canada Inc.*
B. Lee, Environnement Canada
S. Lewis, Association canadienne des fabricants de produits chimiques
B. Sebastien, Environnement Canada
K. Taylor, Environnement Canada (responsable de l'évaluation environnementale)

Les parties du rapport d'évaluation ayant trait à l'évaluation environnementale et la documentation complémentaire (Environnement Canada, 1999) ont aussi été révisées par C. Staples, de Assessment Technologies Inc.

Les parties du rapport d'évaluation portant sur la santé humaine et la documentation complémentaire ont pour leur part été rédigées par le personnel suivant de Santé Canada :

K. Hughes
M.E. Meek
L. Turner

Des commentaires sur la pertinence des données présentées dans les sections de la documentation complémentaire traitant des effets sur la santé ont été formulés par écrit par J.B. Knaak, de Oxychem (maintenant à la retraite).

Les sections du rapport d'évaluation ayant trait à la santé ont été examinées et approuvées par l'assemblée de la gestion des risques de la Direction générale de la protection de la santé.

Enfin, l'ensemble du rapport d'évaluation a été révisé et approuvé par le Comité de gestion mixte de la LCPE, constitué de représentants d'Environnement Canada et de Santé Canada.

Le texte du rapport a été construit de façon à examiner en premier lieu les effets sur l'environnement [utiles à la détermination du caractère « toxique » de la substance au sens des alinéas 64*a*) et *b*)], puis ses effets sur la santé humaine [afin d'en déterminer le caractère « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*)].

On peut obtenir un exemplaire du présent rapport d'évaluation, sur demande, à

L'Informathèque
Environnement Canada
Rez-de-chaussée, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou sur Internet à l'adresse suivante :

www.ec.gc.ca/cceb1/fre/public/index_f.html

On peut obtenir la documentation complémentaire inédite qui renferme des renseignements supplémentaires en s'adressant à la :

Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux
Environnement Canada
14e étage, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou au

Centre d'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

2.1 Identité et propriétés physico-chimiques[1]

Le 2-éthoxyéthanol fait partie de la catégorie des substances désignées sous le nom de « éthers glycoliques ». Le 2-éthoxyéthanol, dont la formule moléculaire empirique est $C_4H_{10}O_2$ et la formule développée est $CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$, a un poids moléculaire de 90,12 et il porte le numéro d'inscription 110-80-5 au registre CAS (*Chemical Abstracts Service*). Le 2-éthoxyéthanol est un liquide incolore, d'une solubilité estimative de 300 000 mg/L[2] dans l'eau (DMER et AEL, 1996) et dont le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau (K_{oe}) est de –0,32 (Hansch *et al.*, 1995); sa tension de vapeur est de 710 Pa (Riddick *et al.*, 1986) et la constante de la loi d'Henry (valeur calculée) est de 0,213 Pa·m^3/mole (DMER et AEL, 1996).

Les synonymes du 2-éthoxyéthanol incluent le 2-éthoxy-1-éthanol, l'éther d'éthylèneglycol et de monoéthyle et l'éthyl Cellosolve.

2.2 Caractérisation de la pénétration dans l'environnement

2.2.1 Production, importation et utilisations

Selon les données déclarées à Environnement Canada par 14 entreprises, dans le cadre d'une enquête menée en vertu de l'article 16 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1988) (Environnement Canada, 1997b), aucune quantité de 2-éthoxyéthanol n'a été produite au Canada en 1995 ou en 1996. Ces mêmes données révèlent que 4,7 kilotonnes de 2-éthoxyéthanol ont été importées en 1995 et 3,0 kilotonnes, en 1996. Aucune quantité n'a été exportée en 1995, mais 2,3 tonnes l'ont été en 1996.

Le 2-éthoxyéthanol entre dans la fabrication de peintures, d'enduits, d'encres, de nettoyants, de produits à polir, de liquides pour freins et de carburéacteurs; il est également largement utilisé comme solvant, produit intermédiaire et agent de couplage de solvant dans les mélanges et les préparations à l'eau (Stemmler *et al.*, 1997). Les données fournies à Environnement Canada lors de l'enquête menée aux termes de l'article 16 de la LCPE indiquent que 68,2 et 42,8 tonnes de 2-éthoxyéthanol ont été utilisées au Canada, respectivement en 1995 et 1996, principalement pour la fabrication de produits divers (Environnement Canada, 1997b). Le 2-éthoxyéthanol est aussi un ingrédient mineur (<1,25 %)

---

[1] La documentation complémentaire sur l'environnement (Environnement Canada, 1999) fournit une liste plus complète des fourchettes de valeurs déclarées et des critères ayant guidé la sélection des propriétés physiques et chimiques.

[2] Cette valeur estimative est basée sur les valeurs déclarées pour des composés de structure similaire ou homologue (DMER et AEL, 1996).

de 26 produits antiparasitaires homologués au Canada (agents de préservation du bois) (Ballantine, 1997; Santé Canada, 1998a).

2.2.2 Sources et rejets

2.2.2.1 Sources naturelles

Le 2-éthoxyéthanol n'existe pas à l'état naturel (U.S. EPA, 1986; OMS, 1990) et on ne connaît aucune réaction qui donnerait lieu à la production *in situ* d'éthers glycoliques dans l'atmosphère (Rogozen *et al.*, 1987).

2.2.2.2 Sources anthropiques

En 1994, les rejets sur le site de 2-éthoxyéthanol dans l'environnement, qui ont été répertoriés à l'Inventaire national des rejets de polluants (INRP), ont totalisé 2,36 tonnes; la majeure partie (au moins 81 %) de ces rejets dans l'atmosphère ont été produits par quatre usines du Québec (spécialisées dans la production de plastiques et résines de synthèse, de peintures et vernis, de produits pétroliers et d'encres d'impression) (INRP, 2000). (La Loi oblige les usines qui comptent plus de 10 employés à temps plein, et qui utilisent ou fabriquent plus de 10 tonnes de substances inscrites à l'INRP, à produire des déclarations à Environnement Canada.)

En 1995, les rejets sur le site de 2-éthoxyéthanol dans l'environnement (déclarés à l'INRP) ont totalisé 8,1 tonnes (INRP, 2000); la presque totalité a été rejetée dans l'atmosphère, sous forme d'émissions produites durant l'entreposage et provenant d'une usine de fabrication de matières plastiques de l'Ontario.

En 1996, 0,20 tonne de 2-éthoxyéthanol a été rejetée dans l'environnement, cette quantité étant répartie presque à parts égales entre deux usines (l'une produisant des pièces embouties de carrosserie d'automobiles et l'autre des produits chimiques industriels et domestiques) de l'Ontario et du Québec (INRP, 2000).

Les rejets déclarés jusqu'à maintenant pour 1997 se chiffrent à 9,32 tonnes et proviennent de deux usines d'encres d'impression de l'Ontario et du Québec (INRP, 2000).

Si l'on examine maintenant les données recueillies lors de l'enquête menée en vertu de l'article 16 de la LCPE (pour laquelle les exigences de déclaration diffèrent de celles de l'INRP), 5,8 tonnes de 2-éthoxyéthanol ont été rejetées dans des décharges en 1996, 3,9 tonnes ont été rejetées sous forme de déchets et 0,9 tonne a été libérée dans l'air par plusieurs installations situées en Ontario et au Québec (Environnement Canada, 1997b). (Les industries interrogées par Environnement Canada, dont les activités commerciales ont nécessité plus de 1 000 kg de 2-éthoxyéthanol, étaient tenues de fournir des données sur les utilisations et les rejets et autres informations pertinentes.)

Selon l'Association canadienne des fabricants de produits chimiques (1999a), les émissions environnementales de 2-éthoxyéthanol produites par ses sociétés membres ont atteint respectivement 0,3, 0,015, 0,015 et 0,013 tonnes en 1992, 1993, 1994 et 1995, la totalité de ces rejets dans l'air étant attribuables à une même entreprise. Aucune émission n'a été déclarée en 1996 (Association canadienne des fabricants de produits chimiques, 1999a); en 1997, les émissions se sont chiffrées à 0,003 tonne, puis elles sont revenues de nouveau à zéro, en 1998 (Association canadienne des fabricants de produits chimiques, 1999b).

2.3 Caractérisation de l'exposition

2.3.1 Devenir dans l'environnement

2.3.1.1 Air

Une demi-vie atmosphérique de 9,8 heures a été déterminée dans une chambre à smog avec irradiation, sur la base d'un ratio 2-éthoxyéthanol/NO_x de 2 pour 1 (Joshi *et al.*, 1982). Une demi-vie d'environ 4 jours a été calculée pour la réaction entre le 2-éthoxyéthanol et les radicaux hydroxyles dans l'atmosphère, sur la base ici d'une concentration ambiante de radicaux hydroxyles de 10^6 molécules/cm^3 (U.S. EPA, 1985); ce dernier calcul s'appuie sur une constante de vitesse dans l'eau de 1×10^9 L/mole par seconde (Anbar et Neta, 1967), convertie en une réaction en phase gazeuse selon la méthode de Guesten *et al.* (1981). Howard *et al.* (1991), pour leur part, ont estimé la demi-vie du 2-éthoxyéthanol dans l'air entre 5,35 et 53,5 heures, d'après la réaction avec les radicaux hydroxyles.

2.3.1.2 Eau

Selon Howard *et al.* (1991), la demi-vie du 2-éthoxyéthanol dans les eaux de surface et les eaux souterraines se situe respectivement entre 168 et 672 heures et entre 336 et 1 344 heures, dans des conditions de biodégradation aérobie sans acclimatation.

2.3.1.3 Sols

Un coefficient de sorption dans le sol (K_{co}) de 113 a été calculé pour le 2-éthoxyéthanol selon la méthode de Sabljic (1984), ce qui indique une mobilité modérée dans le sol (U.S. EPA, 1985). Les valeurs de rétention du 2-éthoxyéthanol dans 21 sols de la Nouvelle-Zélande et de Fidji ont varié de 8 à 178 mg/g, ces valeurs étant étroitement liées au pouvoir d'échange cationique et à un certain nombre de mesures de la teneur en humidité de ces sols (Churchman et Burke, 1991).

On possède peu de données sur la biodégradation du 2-éthoxyéthanol dans le sol. Howard *et al.* (1991) ont estimé la demi-vie du 2-éthoxyéthanol dans le sol entre 168 et 672 heures, dans des conditions de biodégradation aérobie sans acclimatation. Sous l'action de la bactérie terricole

Alcaligenes MC11, le 2-éthoxyéthanol a été biooxydé en acide 2-éthoxyacétique (AEA), le 2-éthoxyéthanol étant une source de carbone pour cette bactérie (Harada et Nagashima, 1975). *Pseudomonas* sp. 4-5-3, *Xanthobacter autotrophicus* EC1-2-1 ainsi qu'une bactérie identifiée seulement par le nom « souche MC2-2-1 » pourraient également utiliser le 2-éthoxyéthanol comme source de carbone pour leur croissance en conditions aérobies (Kawai, 1995).

2.3.1.4 Biote

Un facteur de bioconcentration (FBC) de 0,5 a été estimé pour le 2-éthoxyéthanol, d'après une valeur de –0,10 pour le log K_{oe} et en utilisant l'équation proposée par Lyman *et al.* (1982) (c.-à-d. log FBC = 0,76 log K_{oe} – 0,23) (U.S. EPA, 1985). La bioaccumulation du 2-éthoxyéthanol dans les organismes aquatiques serait donc négligeable.

2.3.1.5 Distribution dans l'environnement

Étant donné la grande solubilité du 2-éthoxyéthanol dans l'eau et son faible log K_{oe}, l'adsorption physique de ce composé aux matières en suspension et aux sédiments ne devrait pas être significative (U.S. EPA, 1985).

On a estimé la répartition dans l'environnement du 2-éthoxyéthanol rejeté dans l'air, dans l'eau ou le sol, à l'aide d'un modèle de fugacité de niveau III (DMER et AEL, 1996). Les valeurs suivantes ont été utilisées pour les paramètres de départ : masse moléculaire : 90,1 g/mole; tension de vapeur : 710 Pa; solubilité dans l'eau : 300 000 mg/L; log K_{oe}, -0,32; constante de la loi d'Henry : 0,213 $Pa \cdot m^3$/mole; demi-vie[3] dans l'air : 55 heures; demi-vie dans l'eau : 550 heures; demi-vie dans le sol : 550 heures et demi-vie dans les sédiments : 1 700 heures. La modélisation a été faite en utilisant un taux d'émission de 1 000 kg/heure; il convient toutefois de préciser que la distribution estimative (en pourcentage) ne changerait pas, quel que soit le taux utilisé. Selon le modèle de fugacité de niveau III (critère d'équilibre), environ 50 % du 2-éthoxyéthanol libéré dans l'air y resterait, 25 % environ se retrouverait dans le sol et 25 % dans l'eau. Si le rejet s'effectuait dans l'eau, plus de 99 % du 2-éthoxyéthanol resterait dans ce milieu. Libéré dans le sol, le 2-éthoxyéthanol y resterait dans une proportion d'environ 75 % et quelque 25 % irait dans l'eau (DMER et AEL, 1996).

[3] Pour chaque milieu envisagé, DMER et AEL (1996) utilisent des fourchettes de demi-vies (<10 heures, 10 à 30 heures, 30 à 100 heures, etc.) et classent la substance à l'étude dans la fourchette appropriée, sur la base des données disponibles sur la persistance de la substance dans le milieu en question. Ils utilisent ensuite la moyenne géométrique de cette fourchette comme paramètre de départ pour le modèle de fugacité. On a estimé, par exemple, que la demi-vie atmosphérique du 2-éthoxyéthanol dans l'air se situait entre 30 et 100 heures; la moyenne géométrique de cet intervalle (55 heures) a donc été utilisée comme paramètre d'entrée dans le modèle. À noter que des valeurs prudentes de la persistance ont été utilisées (en choisissant des demi-vies plus longues que courtes), afin de s'assurer qu'il n'y ait pas sous-estimation de ce paramètre.

2.3.2 Concentrations dans l'environnement

On possède peu de données sur les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans l'environnement, que ce soit au Canada ou ailleurs. Une étude a été menée afin de déterminer les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans divers milieux au Canada où il y avait exposition de populations humaines, notamment par le biais de l'eau potable, de l'air intérieur et de l'air extérieur (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998). La section 2.3.2.1 présente les résultats de cette étude et ceux-ci sont suivis, dans les sections subséquentes, d'autres données sur les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans chaque milieu particulier.

2.3.2.1 Étude sur l'exposition dans plusieurs milieux

Une étude sur plusieurs milieux a été menée en 1997, afin de mesurer l'exposition à un certain nombre de produits chimiques organiques volatils chez 50 participants choisis à travers le Canada (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998). De ce nombre, 35 participants ont été choisis au hasard dans la Région du Grand Toronto (Ontario), six dans le comté de Queens (Nouvelle-Écosse) et neuf à Edmonton (Alberta). Pour chacun de ces participants, des échantillons d'eau potable, de boissons et d'air (intérieur, extérieur et individuel) ont été recueillis sur une période de 24 heures; le taux de 2-éthoxyéthanol dans les aliments n'a pas été mesuré. Dans tous les échantillons d'eau potable, la concentration de 2-éthoxyéthanol a été inférieure à la limite de détection de la méthode (0,05 µg/L); il convient toutefois de noter que le niveau de confiance à l'égard des résultats de cette étude est faible (voir la section 3.3.4). De même, le 2-éthoxyéthanol n'a été décelé (limite de détection : 3,6 µg/m^3) dans aucun échantillon d'air intérieur, extérieur ou individuel, pas plus qu'il ne l'a été dans les échantillons composites de boissons (limite de détection de la méthode : 3,3 µg/L).

2.3.2.2 Air ambiant

Les concentrations de 2-éthoxyéthanol ont été mesurées dans 24 échantillons d'air ambiant prélevés à proximité d'une usine de fabrication d'automobiles et dans sept échantillons recueillis au centre-ville de Windsor, dans le cadre de l'étude sur la qualité de l'air à Windsor (MEEO, 1994). Dans tous les échantillons prélevés au centre-ville de Windsor, les concentrations de 2-éthoxyéthanol ont été inférieures à la limite de détection (0,81 µg/m^3). Toutefois, dans 16 des 24 échantillons (soit plus de 66 %) prélevés à proximité de l'usine de fabrication d'automobiles, les concentrations de 2-éthoxyéthanol ont dépassé les limites de détection (lesquelles se situaient entre 0,18 et 0,34 µg/m^3). La valeur moyenne pour ces échantillons a été établie à 0,43 µg/m^3; pour calculer cette valeur, on a présumé que la concentration de 2-éthoxyéthanol dans les échantillons où ce composé n'a pas été décelé était équivalente à la moitié de la limite de détection (maximum de 0,86 µg/m^3). Selon les auteurs de cette étude, il est probable que les peintures et laques aient été la source du 2-éthoxyéthanol décelé dans les échantillons d'air ambiant en aval de l'usine, le 2-éthoxyéthanol étant utilisé comme solvant dans ces produits. Dans tous les échantillons prélevés, autant dans le centre-ville de Windsor qu'à proximité de l'usine de fabrication d'automobiles, les concentrations d'acétate de 2-éthoxyéthyle (le

groupe fonctionnel acétate du 2-éthoxyéthanol), ont été inférieures aux limites de détection (intervalle variant de 0,55 à 2,9 µg/m^3).

Le 2-éthoxyéthanol n'a pas été décelé dans des échantillons d'air ambiant prélevés à six endroits aux États-Unis en 1984-1985 (limite de détection : 0,25 µg/m^3) (Sheldon *et al.*, 1988).

2.3.2.3 Air intérieur

Dans le Nord de l'Italie, des concentrations de 2-éthoxyéthanol atteignant jusqu'à 60 µg/m^3 ont été mesurées dans six échantillons d'air intérieur prélevés dans des maisons en 1983-1984 (De Bortoli *et al.*, 1986). Aux États-Unis, des taux de 2-éthoxyéthanol atteignant 18,3 µg/m^3 ont été mesurés dans des échantillons d'air intérieur prélevés dans des immeubles neufs (hôpitaux, bureaux, foyers de soins infirmiers); dans les immeubles plus vieux (bureaux, foyers de soins infirmiers, écoles), les concentrations mesurées ont été plus faibles (jusqu'à 4,15 µg/m^3) (Sheldon *et al.*, 1988).

2.3.2.4 Eaux de surface

Des échantillons d'eau prélevés d'une rivière polluée du Japon contenaient de 250 à 1 200 µg de 2-éthoxyéthanol/L (Yasuhara *et al.*, 1981).

2.3.2.5 Produits de consommation

Les éthers glycoliques sont utilisés comme solvants dans un certain nombre de produits de consommation, notamment les peintures, les diluants pour peintures et les nettoyants. Le Canada n'a toutefois établi aucun règlement qui fixe les concentrations d'éthers glycoliques, incluant le 2-éthoxyéthanol et son acétate[4], dans les produits de consommation (Santé Canada, 1998b). Selon les fiches signalétiques obtenues d'un fabricant de peintures de la Colombie-Britannique (General Paint Ltd., 1997), l'acétate de 2-éthoxyéthyle forme jusqu'à 5 % des peintures au latex et jusqu'à 60 % des diluants. Le 2-éthoxyéthanol est également un composant de 26 produits de préservation du bois, homologués au Canada (<1,25 %) (Ballantine, 1997; Santé Canada, 1998a). Les éthers glycoliques, incluant le 2-éthoxyéthanol, ne sont pas homologués comme matière active dans les produits thérapeutiques au Canada (Santé Canada, 1998c). Parmi les produits cosmétiques dont l'usage est autorisé au Canada, un seul vernis à ongles contenait du 2-éthoxyéthanol, dans une concentration variant de 0,3 à 1 % (Santé Canada, 1998d). (En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, les fabricants et importateurs de nouveaux produits cosmétiques sont tenus de fournir à Santé Canada une liste des ingrédients de leurs produits.) Cependant, le 2-éthoxyéthanol n'a pas décelé dans les émissions

[4]Le groupe fonctionnel acétate du 2-éthoxyéthanol — l'acétate de 2-éthoxyéthyle — entre dans la fabrication de nombreux produits de consommation. Comme l'acétate se transforme rapidement en la substance mère (2-éthoxyéthanol) dans l'organisme, on a jugé pertinent d'inclure les données sur la présence d'acétate dans les produits de consommation pour estimer l'exposition de la population au 2-éthoxyéthanol.

de 13 produits de consommation, incluant des nettoyants pour vitres, des nettoyants tout usage, des peintures, des dissolvants pour vernis à ongles et des colorants capillaires achetés dans la région d'Ottawa, en Ontario (Cao, 1999). (Ces produits ont été choisis à la lumière d'autre information présentée ici qui laisse croire à la présence de 2-éthoxyéthanol dans des produits similaires.)

Aux États-Unis, des concentrations de 2-éthoxyéthanol atteignant 5 % ont été rapportées dans divers produits de consommation, y compris dans des nettoyants pour revêtements à surface dure, des cires pour parquets et du lave-glace (Flick, 1986). Cependant, selon une liste plus récente des ingrédients de produits de nettoyage « améliorés », aucun de ces produits ne contenait du 2-éthoxyéthanol ou de l'acétate de 2-éthoxyéthyle (Flick, 1994). (À noter que ces données ont été fournies volontairement par les nombreuses entreprises et autres organismes et qu'il ne s'agit pas nécessairement d'une liste exhaustive de la composition des produits de consommation vendus aux États-Unis.) Le tableau 1 présente d'autres données sur les émissions de 2-éthoxyéthanol et de son acétate, produites par divers produits de consommation testés aux États-Unis (le deuxième compte rendu ne fournit toutefois aucune information sur le nombre de produits évalués). Une demande de brevet présentée en Europe pour un colorant capillaire fait état d'une concentration de 12 % de 2-éthoxyéthanol (Cotteret, 1995). Enfin, selon le registre suédois des produits de 1993 (pays où la déclaration de la composition des produits fabriqués et importés est obligatoire), le 2-éthoxyéthanol et son acétate étaient présents dans 137 et 170 produits, pour un total respectivement de 105 à 242 et de 172 à 270 tonnes de substance pure par année (Johanson et Rick, 1996).

2.3.2.6 Modélisation de la fugacité

Les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans l'environnement ont été estimées à l'aide du modèle ChemCAN4. Il s'agit d'un modèle de fugacité régional de niveau III, qui a été mis au point pour estimer le devenir des produits chimiques dans l'environnement, au Canada. Le modèle ChemCAN permet de calculer la répartition des produits chimiques dans divers milieux, leurs taux de transport et de transformation, ainsi que les concentrations moyennes, pour n'importe laquelle des 24 régions ou écozones du Canada. Le rejet le plus élevé de 2-éthoxyéthanol récemment déclaré au Canada (8 tonnes par année, en 1995) a été libéré dans l'air par une usine située dans le sud de l'Ontario (INRP, 1998). L'écozone des « Plaines de forêts mixtes de l'Ontario » a donc été choisie pour la modélisation de la fugacité du 2-éthoxyéthanol à l'aide de ChemCAN. Pour cette modélisation, le débit d'entrée a été fixé à 0,913 kg de 2-éthoxyéthanol par heure, entièrement dans l'atmosphère. Les valeurs de départ suivantes ont été utilisées pour les paramètres chimiques : masse moléculaire, 90,1 g/mole; tension de vapeur, 710 Pa; solubilité dans l'eau, 300 000 mg/L; log K_{oe}, -0,32; constante de la loi d'Henry, 0,213 $Pa \cdot m^3$/mole; demi-vie dans l'air, 55 heures; demi-vie dans l'eau, 550 heures; demi-vie dans le sol, 550 heures et demi-vie dans les sédiments, 1 700 heures. Les caractéristiques de l'écozone des Plaines de forêts mixtes de l'Ontario se définissent comme suit : superficie totale, 169 000 km^2; pourcentage recouvert d'eau, 43,8 %; hauteur moyenne de l'atmosphère, 2 km; profondeur moyenne de l'eau, 20 m; profondeur moyenne du sol, 10 cm; temps de séjour dans l'air, 1,71 jour; temps de séjour dans l'eau, 618 jours et température ambiante, 7,4 °C.

Les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans l'environnement, qui ont été prévues au moyen du modèle ChemCAN4 dans le sud de l'Ontario, s'établissent à $6,9 \times 10^{-2}$ ng/m^3 dans l'air; $2,2 \times 10^{-5}$ µg/L dans l'eau; $4,15 \times 10^{-4}$ ng/g de poids sec dans le sol et $1,05 \times 10^{-5}$ ng/g de poids sec dans les sédiments. À noter toutefois que le modèle ChemCAN fournit une estimation de la concentration moyenne pour l'ensemble de la région et qu'il est possible que la concentration réelle à proximité des sources de rejet soit plus élevée que celle estimée par le modèle.

2.4 Caractérisation des effets

2.4.1 Écotoxicologie

2.4.1.1 Organismes terrestres

Aucune information sur les effets du 2-éthoxyéthanol sur la faune n'a été retrouvée. Les données obtenues sur les animaux de laboratoire et utiles à l'évaluation des effets sur la santé humaine sont présentées à la section 2.4.3. Si l'on se fie aux résultats des études sur l'exposition par inhalation présentés dans cette section, le rat et le lapin sont les espèces les plus sensibles au 2-éthoxyéthanol présent dans l'air. Des effets sur le développement (effets sur le squelette) ont ainsi été observés chez des rats exposés à une concentration de 50 ppm (184 mg/m^3) de 2-éthoxyéthanol pendant 10 jours (Doe, 1984). Des effets toxiques sur le développement (réduction du nombre moyen d'implantations et du nombre de fœtus vivants) ont aussi été observés chez des lapins Hollandais également exposés à 50 ppm (184 mg/m^3) de 2-éthoxyéthanol dans l'air (Tinston, 1983a).

2.4.1.2 Organismes aquatiques

Les données sur la toxicité chronique ne portent que sur les protozoaires, les algues et les hydres. Les organismes les plus sensibles se sont avérés être les populations microbiennes présentes dans les étangs de stabilisation des déchets, un taux d'inhibition d'environ 40 % de l'activité respirométrique (c.-à-d. modifications du carbone organique total, de la demande chimique en oxygène et de la concentration de 2-éthoxyéthanol) ayant été observé chez ces organismes exposés à une concentration de 1 000 000 µg/L durant cinq jours (Davis *et al.*, 1989). Des données sur la toxicité aiguë ont aussi été déclarées pour les invertébrés et les poissons bien que, dans un grand nombre d'études, la CL_{50} pour le 2-éthoxyéthanol se soit avérée supérieure à la concentration maximale mesurée. À titre d'exemple, une CL_{50} supérieure à 5 000 000 µg/L a été déterminée pour le poisson rouge (*Carassius auratus*) après 24 heures (Bridie *et al.*, 1979). Pour leur part, Hermens *et al.* (1984) font état d'une CI_{50} après 48 heures de 7 660 000 µg/L pour *Daphnia magna.*

2.4.2 Effets atmosphériques non biotiques

Des calculs basés sur le pire scénario ont été faits pour déterminer si le 2-éthoxyéthanol pouvait contribuer à l'appauvrissement de l'ozone stratosphérique, à la formation d'ozone troposphérique ou aux changements climatiques (Bunce, 1996).

Comme le 2-éthoxyéthanol n'est pas un composé halogéné, son potentiel de destruction de l'ozone (PDO) est nul.

Le potentiel de création d'ozone photochimique (PCOP) a été estimé à 73 (par rapport au composé de référence, l'éthylène, dont le PCOP est de 100), à partir de la formule suivante :

$$PCOP = (k_{2\text{-éthoxyéthanol}}/k_{\text{éthylène}}) \times (M_{\text{éthylène}}/M_{2\text{-éthoxyéthanol}}) \times 100$$

où :

- $k_{2\text{-éthoxyéthanol}}$ est la constante de vitesse de la réaction entre le 2-éthoxyéthanol et les radicaux OH ($2{,}0 \times 10^{-11}$ cm^3/mole par seconde),
- $k_{\text{éthylène}}$ est la constante de vitesse de la réaction entre l'éthylène et les radicaux OH ($8{,}5 \times 10^{-12}$ cm^3/mole par seconde),
- $M_{\text{éthylène}}$ est la masse moléculaire de l'éthylène (28,1 g/mole) et
- $M_{2\text{-éthoxyéthanol}}$ est la masse moléculaire du 2-éthoxyéthanol (90 g/mole).

Le potentiel de réchauffement de la planète (PRP) a été estimé à $5{,}1 \times 10^{-5}$ (par rapport au composé de référence, le CFC-11, dont le PRP est de 1), au moyen de la formule suivante :

$$PRP = (t_{2\text{-éthoxyéthanol}}/t_{\text{CFC-11}}) \times (M_{\text{CFC-11}}/M_{2\text{-éthoxyéthanol}}) \times (S_{2\text{-éthoxyéthanol}}/S_{\text{CFC-11}})$$

où :

- $t_{2\text{-éthoxyéthanol}}$ est la durée de vie du 2-éthoxyéthanol (0,002 an),
- $t_{\text{CFC-11}}$ est la durée de vie du CFC-11 (60 ans),
- $M_{\text{CFC-11}}$ est la masse moléculaire du CFC-11 (137,5 g/mole),
- $M_{2\text{-éthoxyéthanol}}$ est la masse moléculaire du 2-éthoxyéthanol (90 g/mole),
- $S_{2\text{-éthoxyéthanol}}$ est l'intensité d'absorption dans l'infrarouge du 2-éthoxyéthanol (2 389/cm^2 par atmosphère – valeur par défaut), et
- $S_{\text{CFC-11}}$ est l'intensité d'absorption dans l'infrarouge du CFC-11 (2 389/cm^2 par atmosphère).

Ces données portent à croire que le 2-éthoxyéthanol ne contribue pas à l'appauvrissement de l'ozone stratosphérique, que sa contribution possible aux changements climatiques est négligeable et que sa contribution potentielle à la formation d'ozone troposphérique est modérée, l'ampleur de ces effets étant par ailleurs tributaire de la concentration de 2-éthoxyéthanol dans l'atmosphère. Or on estime que les concentrations de cette substance dans l'air au Canada sont très faibles; on considère donc que la

contribution du 2-éthoxyéthanol à la formation d'ozone est négligeable, lorsqu'on compare le 2--éthoxyéthanol à d'autres substances génératrices de smog qui sont présentes en plus grandes quantités, comme par exemple le composé de référence (éthylène) (Bunce, 1996).

2.4.3 Animaux de laboratoire et essais in vitro

Vu l'objectif limité de la présente évaluation, en ce qui a trait à la détermination de la relation dose-effet (c.-à-d. caractérisation des niveaux les plus faibles en regard uniquement des effets critiques), l'évaluation des effets sur la santé associés au 2-éthoxyéthanol se limite à une vue d'ensemble de la nature de ces effets, en insistant sur les concentrations minimales avec effets mesurées lors des études sur des expositions répétées, utiles à la détermination de l'écart entre les estimations de l'exposition chez la population et les niveaux causant des effets toxiques. On trouvera une description détaillée des protocoles d'analyse et des résultats obtenus dans la documentation complémentaire.

2.4.3.1 Cinétique et métabolisme

Le 2-éthoxyéthanol est rapidement absorbé chez les humains et les animaux de laboratoire qui y sont exposés par ingestion, inhalation ou voie cutanée. Chez les humains et les animaux de laboratoire, le 2-éthoxyéthanol est oxydé en un produit intermédiaire, l'éthoxyacétaldéhyde (EALD), sous l'action des alcools-déshydrogénases, puis il est rapidement transformé par l'aldéhyde-déshydrogénase en acide éthoxyacétique (AEA), le métabolite principal et présumé actif qui est éliminé principalement dans l'urine. Chez les rats, l'AEA peut se conjuguer à la glycine ou subir une O-dé-éthylation, puis être métabolisé en dioxyde de carbone. Une voie secondaire chez les rongeurs fait intervenir des oxydases à fonction mixte microsomiques du cytochrome P450, la dé-éthylation donnant lieu à la formation d'acétaldéhyde et d'éthylèneglycol.

Bien que l'on possède peu d'information sur les différences entre les espèces quant à la toxicocinétique et au métabolisme du 2-éthoxyéthanol, certaines données laissent croire que les humains absorberaient cette substance en plus grandes quantités que les rats (l'espèce la plus étudiée) (Groeseneken *et al.*, 1986, 1987). En outre, même si là aussi les données utiles sont très limitées, il semble que le taux de conversion du 2-éthoxyéthanol en AEA soit plus élevé chez les humains que chez les rats et donc que la clairance rénale du métabolite se ferait plus lentement chez les humains (Groeseneken *et al.*, 1988). Par conséquent, le métabolite présumément actif pourrait être présent en plus fortes concentrations et pendant plus longtemps dans le sang des humains que dans celui des rats.

Le groupe fonctionnel acétate du 2-éthoxyéthanol, l'acétate de 2-éthoxyéthyle (un composé ayant de multiples usages domestiques et professionnels), est rapidement hydrolysé en 2-éthoxyéthanol par les estérases présentes dans plusieurs tissus de l'organisme (Stott et McKenna, 1985). (C'est pourquoi, les données sur la toxicité de l'acétate de 2-éthoxyéthyle ont aussi été incluses dans la présente évaluation.)

2.4.3.2 Toxicité aiguë

Le 2-éthoxyéthanol présente une toxicité aiguë de faible à modérée chez les animaux de laboratoire exposés par voie orale, la valeur de la DL_{50} chez diverses espèces variant de 1 400 à 5 490 mg/kg-m.c. (Laug *et al.*, 1939; Smyth *et al.*, 1941; Carpenter, 1947; Carpenter *et al.*, 1956; Stenger *et al.*, 1971; Truhaut *et al.*, 1979; Krasavage et Terhaar, 1981; Dow Chemical Company, données inédites citées dans Clayton et Clayton, 1982; Cheever *et al.*, 1984). Lorsque l'exposition se produit par inhalation ou par voie cutanée, toutefois, sa toxicité est faible, la CL_{50} (7 ou 8 heures) chez les rats et les souris s'établissant entre 1 500 et 2 000 ppm (5 520 et 7 360 mg/m^3) (Werner *et al.*, 1943a; Pozzani *et al.*, 1959; Shell, données inédites citées dans Tyl *et al.*, 1988) et la DL_{50} par voie cutanée variant de 3 314 à 3 920 mg/kg-m.c. (application couverte pendant 24 heures) chez le lapin (Carpenter *et al.*, 1956; Krasavage et Terhaar, 1981; Daughtrey *et al.*, 1984). Les sièges cibles de la toxicité aiguë provoquée par le 2-éthoxyéthanol incluent le système hématopoïétique, le foie, les reins et l'estomac. Le 2-éthoxyéthanol et son acétate n'ont provoqué aucune sensibilisation cutanée et présentent un faible potentiel d'irritation de la peau et des yeux (Werner *et al.*, 1943b; Carpenter et Smyth, 1946; Truhaut *et al.*, 1979; Krasavage et Terhaar, 1981; Barbee *et al.*, 1984; Daughtrey *et al.*, 1984; Kennah *et al.*, 1989; Zissu, 1995).

2.4.3.3 Toxicité à court terme

2.4.3.3.1 Ingestion

À la lumière des quelques études disponibles sur l'exposition à court terme par ingestion, il semble que les testicules soient les organes sensibles chez les rats, les souris et les chiens, l'administration répétée de doses quotidiennes de 2-éthoxyéthanol aussi faibles que 919 mg/kg-m.c. (dans l'eau potable), 1 000 mg/kg-m.c. (par gavage) et 186 mg/kg-m.c. (en capsules), respectivement chez les rats, les souris et les chiens, ayant causé des effets histopathologiques (dégénérescence ou atrophie) ou une perte pondérale, ou les deux (Stenger *et al.*, 1971; Nagano *et al.*, 1979, 1984; NTP, 1993). L'acétate de 2-éthoxyéthyle a provoqué des effets similaires sur les testicules de souris, à des doses quotidiennes de 1 000 mg/kg-m.c. et plus, par gavage (Nagano *et al.*, 1979, 1984). Une réduction du poids relatif du thymus a aussi été observée chez des rats à qui avaient été administrés 357 mg/kg-m.c. par jour (ou plus) dans l'eau potable (soit des doses inférieures à celles ayant causé des effets sur les testicules); par contre, aucun effet sur le thymus n'a été observé chez des souris exposées à des doses beaucoup plus élevées (NTP, 1993). Des effets hématologiques (réduction de la numération des globules blancs et du volume de globules concentrés) ont aussi été observés chez des souris exposées à une dose quotidienne de 2 000 mg/kg-m.c. ou plus de 2-éthoxyéthanol ou de son acétate, par voie de gavage (Nagano *et al.*, 1979, 1984). Dans la seule autre étude à court terme sur l'exposition par ingestion, au cours de laquelle les paramètres hématologiques ont été étudiés, de faibles réductions reliées à la dose des taux d'hémoglobine et d'hématocrite ont été observées chez des chiens ayant reçu des doses quotidiennes de 50 à 200 µL/kg-m.c. (46 à 186 mg/kg-m.c.) de 2-éthoxyéthanol en capsules de gélatine, pendant 13 semaines (niveau de signification non précisé) (Stenger *et al.*, 1971).

2.4.3.3.2 Inhalation

Les données disponibles sur la toxicité du 2-éthoxyéthanol ou de l'acétate de 2-éthoxyéthyle, après une exposition à court terme par inhalation, se limitent à des études axées essentiellement sur la toxicité pour le développement ainsi qu'à deux études restreintes et qui datent, sur de petits groupes de chiens. Doe (1984) fait état de changements dans les paramètres des globules rouges chez des rates gravides exposées à une dose de 250 ppm (920 mg/m^3) de 2-éthoxyéthanol pendant 10 jours, mais aucun effet à une dose de 50 ppm (184 mg/m^3). De même, des modifications des paramètres hématologiques (globules rouges, globules blancs et plaquettes) ont été observées chez des rates gravides exposées à 100 ppm ou plus d'acétate de 2-éthoxyéthyle (soit l'équivalent de 368 mg de 2-éthoxyéthanol/m^3) (Tyl *et al.*, 1988). Lors d'études sur des lapins, par contre, aucun effet sur le sang n'a été observé chez des femelles gravides exposées à des doses maximales de 175 ppm (644 mg/m^3) de 2-éthoxyéthanol, une réduction du taux d'hémoglobine n'ayant été observée qu'après l'exposition à la plus forte concentration d'acétate de 2-éthoxyéthyle testée, soit 400 ppm (l'équivalent de 1 473 mg de 2-éthoxyéthanol/m^3) (Doe, 1984).

Des modifications des paramètres hématologiques, caractéristiques de l'anémie (c.-à-d. effets sur les globules rouges), ainsi qu'une augmentation des cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine, ont été observées chez des chiens exposés à 840 ppm (3 091 mg/m^3) de vapeur de 2-éthoxyéthanol pendant 12 semaines (Werner, 1943b); par contre, aucun effet similaire n'a été remarqué chez des chiens exposés à 600 ppm de vapeur d'acétate de 2-éthoxyéthyle (l'équivalent de 2 210 mg de 2-éthoxyéthanol/m^3) pendant six mois (Carpenter, 1947). Aucun effet histopathologique n'a été observé non plus sur l'éventail limité d'organes examinés durant ces deux études.

2.4.3.4 Toxicité subchronique

2.4.3.4.1 Ingestion

Lors des études sur la toxicité subchronique où du 2-éthoxyéthanol a été administré à des rats par voie orale, les organes reproducteurs mâles et le sang se sont avérés les organes les plus sensibles. Ainsi, une dégénérescence testiculaire a été observée chez des rats mâles F344/N auxquels avait été administré du 2-éthoxyéthanol dans l'eau potable pendant 13 semaines, à des concentrations équivalant à des doses quotidiennes d'au moins 400 mg/kg-m.c., et l'administration de doses d'au moins 205 mg/kg-m.c. par jour a provoqué une atrophie de la prostate, la gravité de ces lésions étant proportionnelle à la dose administrée. Une baisse significative des taux de spermatogonies et de spermatozoïdes a aussi été rapportée chez des rats ayant reçu au moins 205 mg/kg-m.c. de 2-éthoxyéthanol par jour. Chez les mâles, des signes d'anémie légère (réduction de la numération érythrocytaire et du taux d'hémoglobine) — qualifiée de macrocytaire (augmentation du volume moyen des globules rouges), d'hypochrome (diminution de la concentration moyenne en hémoglobine des globules rouges) et de peu régénérative -- ont été observés après l'administration quotidienne d'au moins 792 mg/kg-m.c., et ce dès la première

semaine suivant le début de l'exposition. La gravité de l'anémie a augmenté avec la durée d'exposition et l'anémie a été qualifiée de modérée après 3 et 13 semaines. Une thrombocytopénie et leucopénie légères ont aussi été rapportées chez des mâles exposés à une dose quotidienne d'au moins 400 mg/kg-m.c. après une semaine d'exposition; la thrombocytopénie a toutefois semblé réversible, si l'on se fie à l'absence de réduction significative de la numération plaquettaire, alors que la leucopénie a été qualifiée de modérée après 13 semaines. Les rates ont elles aussi manifesté une légère anémie (également caractérisée de macrocytaire, hypochrome et peu régénérative) après une semaine d'exposition au 2-éthoxyéthanol, certains paramètres étant affectés à des doses aussi faibles que 247 mg/kg-m.c. par jour. Une thrombocytopénie de modérée à grave, ainsi qu'une leucopénie modérée, ont également été signalées. Après 3 et 13 semaines d'exposition, l'anémie s'est aggravée et a été jugée modérée; elle s'accompagnait d'une thrombocytopénie modérée et d'une leucopénie marquée qui ont mené à une leucocytose marquée. On a aussi noté une aggravation de l'hématopoïèse et de l'hémosidérunie dans la rate et le foie, ces effets étant toutefois jugés consécutifs aux effets hématologiques. Une modification des paramètres de chimie clinique, révélatrice d'une toxicité générale ou d'une atteinte hépatique, a aussi été observée chez les mâles et les femelles, à des doses respectives de $205 et $466 mg/kg-m.c. par jour. À la lumière des effets observés sur le thymus, les testicules, la prostate et le sang, les auteurs (NTP, 1993) ont estimé que la concentration minimale avec effets nocifs observés (CMENO) chez les rats mâles était de 205 mg/kg-m.c. par jour (la concentration sans effet nocif observé [CSENO] étant de 109 mg/kg-m.c. par jour). En ce qui a trait aux rats femelles, les auteurs ont estimé la CSENO à 466 mg/kg-m.c. par jour. Cependant, comme une thrombocytopénie a été observée à toutes les doses, on a déterminé que la concentration minimale avec effet observé (CMEO) était de 122 mg/kg-m.c. chez les femelles (bien que ce niveau d'exposition ait semblé atténuer quelque peu les effets sur la numération plaquettaire); à la dose suivante, des différences sensibles par rapport aux témoins ont été notées pour de nombreux autres paramètres.

Un profil d'effets similaire a été observé dans le cadre d'autres études sur la toxicité subchronique après exposition par voie orale, chez différentes souches de rats. Des effets hématologiques compatibles avec l'anémie, de même qu'une altération des paramètres des globules blancs, ont été observés chez des rats (souche CR,COBS,CD,BR) ayant ingéré 900 mg/kg-m.c. par jour de 2-éthoxyéthanol par gavage, durant six semaines (Krasavage et Vlaovic, 1982). Une réduction des taux d'hémoglobine et d'hématocrite a aussi été signalée chez des rats Wistar exposés pendant 13 semaines au 2-éthoxyéthanol par gavage (100 µL/kg-m.c. par jour [93 mg/kg-m.c. par jour] pendant 59 jours, suivie d'une exposition à 400 µL/kg-m.c. par jour [372 mg/kg-m.c. par jour] pendant 30 jours) (Stenger *et al.*, 1971). Une hémosidérunie a été notée dans la rate des deux souches de rats, la concentration minimale avec effets étant de 186 mg/kg-m.c. par jour chez les rats Wistar. Des effets sur les organes reproducteurs mâles (incluant une réduction du poids des testicules, ainsi qu'une atrophie et une dégénérescence testiculaires), ainsi que sur les paramètres liés aux spermatozoïdes (dégénérescence des spermatozoïdes et hypospermie), ont été rapportés chez ces souches de rats ayant reçu 450 mg/kg-m.c. par jour (plus faible dose testée) et plus, pendant six semaines (Krasavage et Vlaovic, 1982) ou 200 µL/kg-m.c. par jour (186 mg/kg-m.c. par jour) et plus pendant 13 semaines; ces effets n'ont pas été observés à une dose de 100 µL/kg-m.c. par jour (93 mg/kg-m.c. par jour)

(cette dose étant considérée comme la concentration sans effet observé [CSEO]) (Stenger *et al.*, 1971). Des modifications histopathologiques dans l'estomac et la moelle osseuse ont également été signalées, à des doses quotidiennes de 450 mg/kg-m.c. et plus (Krasavage et Vlaovic, 1982).

Les données sur les effets observés chez les souris, après une exposition subchronique au 2-éthoxyéthanol par voie orale, se limitent à une seule étude au cours de laquelle des souris $B6C3F_1$ ont été exposées pendant 13 semaines à cette substance incorporée dans l'eau potable (NTP, 1993). Les résultats de cette étude laissent croire que les souris sont moins sensibles que les rats aux effets toxiques du 2-éthoxyéthanol. Comme chez les rats, le système reproducteur mâle est un des organes cibles chez les souris, des effets sur le poids et l'histopathologie des testicules étant observés à des doses quotidiennes respectives de 5 123 mg/kg-m.c. et plus et de 7 284 mg/kg-m.c., alors que les effets sur les spermatozoïdes ont été observés à des doses quotidiennes de 5 123 mg/kg-m.c. et plus. Des effets sur le cycle œstral des femelles ont aussi été rapportés à des doses quotidiennes de 1 304 mg/kg-m.c. et plus. Bien que les paramètres hématologiques n'aient pas été examinés chez les souris, on a signalé une hématopoïèse de la rate à la dose la plus élevée chez les mâles, ainsi qu'à des doses quotidiennes de 7 255 mg/kg-m.c. et plus chez les femelles. En outre, l'incidence d'une lésion assez rare, l'hypertrophie de la zone X de la surrénale causée par une vacuolisation marquée des lipides, a fortement augmenté chez les souris femelles ayant reçu des doses quotidiennes de 2 725 mg/kg-m.c. et plus (hausse non significative à une dose de 1 304 mg/kg-m.c. par jour); aucune étude sur la toxicité subchronique du 2-éthoxyéthanol (par ingestion) chez les rats n'a fait état de cette lésion. Sur la base de l'étude sur les souris, il a été déterminé que les CMEO chez les souris mâles et femelles s'établissaient respectivement à 5 123 et 1 304 mg/kg-m.c. par jour, les CSEO étant respectivement de 2 003 et 722 mg/kg-m.c. par jour.

2.4.3.4.2 Inhalation

L'information disponible sur la toxicité subchronique du 2-éthoxyéthanol et de son acétate, absorbés par inhalation, se limite à des études qui datent et qui ont été menées sur des rats et des lapins. L'exposition à une dose de 25 ppm (92 mg/m^3) ou plus de 2-éthoxyéthanol pendant 13 semaines a causé une irritation des yeux et du nez chez des rats Sprague-Dawley. Aucune lésion reliée à l'exposition n'a toutefois été décelée dans un large éventail de tissus examinés à la plus forte concentration testée (400 ppm, ou 1 472 mg/m^3) (les autres groupes d'exposition n'ont pas été examinés); les seuls effets systémiques observés ont été une réduction du poids relatif de l'hypophyse chez les mâles et de la rate chez des femelles exposés à 400 ppm (1 472 mg/m^3), ainsi qu'une modification de la numération des leucocytes et de l'azote uréique du sang chez les rates, à la concentration maximale testée (Barbee *et al.*, 1984). Par ailleurs, aucun effet hématologique n'a été observé chez des rats Wistar mâles et femelles exposés à 200 ppm d'acétate de 2-éthoxyéthyle (soit l'équivalent environ de 737 mg de 2-éthoxyéthanol/m^3) pendant dix mois et le seul changement histopathologique décelé a été une néphrite tubulaire chez les mâles; il convient toutefois de noter que cette étude n'a porté que sur un nombre limité de tissus (Truhaut *et al.*, 1979).

L'exposition au 2-éthoxyéthanol (\$25 ppm – 92 mg/m^3]) par inhalation a aussi causé une irritation des yeux et du nez chez le lapin. Une réduction du poids et une dégénérescence des testicules ont été observées à 400 ppm (1 472 mg/m^3) (aucun examen histopathologique ne semble avoir été effectué sur les animaux exposés à de plus faibles concentrations) et une anémie a été observée chez les deux sexes, à cette concentration (Barbee *et al.*, 1984). Comme dans le cas des rats, l'exposition à 200 ppm d'acétate de 2-éthoxyéthyle (l'équivalent de 737 mg de 2-éthoxyéthanol/m^3) par inhalation a aussi provoqué une néphrite tubulaire chez les mâles; aucun effet sur les organes reproducteurs ou les paramètres du sang n'a été rapporté (Truhaut *et al.*, 1979).

2.4.3.5 Toxicité chronique et cancérogénicité

Bien que la version finale de la seule étude pertinente sur la toxicité chronique n'ait jamais été publiée (l'analyse des données n'ayant jamais été complétée, à cause de difficultés de la part du laboratoire menant l'étude; Eastin, 2000), les résultats préliminaires semblent indiquer que les testicules aient été le principal organe cible chez les rats et les souris exposés par voie orale au 2-éthoxyéthanol pendant deux ans (Melnick, 1984).

2.4.3.6 Génotoxicité

Les données disponibles sur la génotoxicité du 2-éthoxyéthanol laissent croire que ce composé aurait, tout au plus, un faible pouvoir d'induction de changements cytogénétiques, mais aucune donnée n'indique que cette substance provoque des mutations. Ni le 2-éthoxyéthanol, ni son acétate, n'ont produit d'effets mutagènes lors de plusieurs essais *in vitro* sur *Salmonella* (Ong, 1980; Shimizu *et al.*, 1985; Zeiger *et al.*, 1985; Guzzie *et al.*, 1986; Slesinski *et al.*, 1988; Hüls AG, 1989; Hoflack *et al.*, 1995) et d'un nombre limité d'études sur des cellules de mammifères en culture (Guzzie *et al.*, 1986; Myhr *et al.*, 1986; Slesinski *et al.*, 1988). Par ailleurs, les essais sur l'induction, par le 2-éthoxyéthanol ou l'acétate de 2-éthoxyéthyle, d'aberrations chromosomiques, de micronoyaux ou d'échange de chromatides sœurs, dans diverses lignées de cellules de mammifères, font état de résultats variables ou ambigus (Guzzie *et al.*, 1986; Galloway *et al.*, 1987; Slesinski *et al.*, 1988; Villalobos-Pietrini *et al.*, 1989; Elias *et al.*, 1996). Le 2-éthoxyéthanol n'a pas provoqué de transformation morphologique ou d'aneuploïdie *in vitro*, bien qu'il ait démontré un faible potentiel d'interférence avec la mitose (Elias *et al.*, 1996). Enfin, même si aucun des deux principaux métabolites du 2-éthoxyéthanol, soit l'éthoxyacétaldéhyde et l'acide éthoxyacétique, n'a eu d'effets mutagènes sur *Salmonella* (Hoflack *et al.*, 1995), l'acétaldéhyde a constamment produit des effets positifs en regard de plusieurs paramètres de mesure cytogénétique *in vitro*; par contre, les résultats en ce qui a trait au métabolite, l'acide acétique, ont été négatifs ou ambigus (Elias *et al.*, 1996).

La base limitée de données *in vivo* ne renferme aucune donnée démontrant l'induction de micronoyaux dans la moelle osseuse de souris exposées au 2-éthoxyéthanol, à l'acétate de 2-éthoxyéthyle ou à l'acide éthoxyacétique (Guzzie *et al.*, 1986; Slesinski *et al.*, 1988; Elias *et al.*, 1996).

2.4.3.7 Toxicité pour le développement

2.4.3.7.1 Ingestion

Bien que l'on possède peu d'information sur les effets du 2-éthoxyéthanol sur le développement après une exposition par ingestion, divers effets nocifs (incluant une augmentation de l'échec de l'implantation, de la résorption fœtale et de la mortalité des embryons, une diminution du poids du fœtus ainsi que diverses anomalies squelettiques et cardio-vasculaires) ont été observés chez de multiples souches de rats, souvent en l'absence de toxicité chez la mère (Stenger *et al.*, 1971; Goad et Cranmer, 1984; Chester *et al.*, 1986). Une CSEO n'a pu être déterminée (CSEO = 47 mg/kg-m.c. par jour; CMEO = 94 mg/kg-m.c. par jour) que dans un seul des trois comptes rendus limités (Stenger *et al.*, 1971). Des effets similaires sur le développement ont été observés à des doses inférieures aux doses toxiques pour la mère, dans la seule étude pertinente sur les souris qui a été relevée; plusieurs malformations (p. ex. exencéphalie) ont été observées à des doses plus élevées (Wier *et al.*, 1987). Bien que les doses étudiées chez les souris soient inférieures à celles utilisées lors des études sur les rats, les souris semblent moins sensibles que les rats à la toxicité du 2-éthoxyéthanol (ingéré) sur le développement, car seule une réduction du poids du fœtus a été signalée à la plus faible dose testée (c.-à-d. 1 000 mg/kg-m.c. par jour), alors qu'un nombre plus élevé d'anomalies ont été notées chez les rats, et ce à des doses beaucoup plus faibles.

2.4.3.7.2 Inhalation

La toxicité du 2-éthoxyéthanol et de son acétate, absorbés par inhalation, a été étudiée chez les rats et les lapins. Dans bon nombre de ces études, des effets foetotoxiques ont été observés chez de multiples souches, à des concentrations inférieures à celles ayant causé une toxicité chez la mère. Chez des rats Alpk/AP rats dérivés de la souche Wistar, la plus faible concentration de 2-éthoxyéthanol ayant provoqué des effets sur le développement (effets sur le squelette), en l'absence de toxicité chez la mère, a été de 50 ppm (184 mg/m^3), la CSEO étant de 10 ppm (37 mg/m^3) (Doe, 1984). Chez 344 rats Sprague-Dawley et Fischer, l'exposition à l'acétate de 2-éthoxyéthyle durant la gestation a également provoqué une incidence accrue de variations squelettiques aux plus faibles concentrations testées (soit 130 et 50 ppm respectivement, ou l'équivalent de 479 et 184 mg de 2-éthoxyéthanol/m^3) (Nelson *et al.*, 1984; Tyl *et al.*, 1988).

Selon les différences observées sur le comportement, l'exposition au 2-éthoxyéthanol durant la gestation a aussi provoqué chez les jeunes des effets neurologiques, compatibles avec une diminution de la fonction neuromotrice, en plus d'altérer le taux de plusieurs substances neurochimiques (en particulier dans le cerveau) chez des rats Sprague-Dawley exposés à des doses de 100 ppm (368 mg/m^3- plus faible concentration testée) et plus (Nelson *et al.*, 1981, 1982a,b).

Pour sa part, Tinston (1983a) a observé une réduction du nombre moyen d'implantations et du nombre de fœtus vivants chez des lapins Hollandais exposés à 50 ppm (184 mg/m^3) de 2-éthoxyéthanol (la plus faible concentration testée) et plus, en l'absence d'effets chez la mère. Doe (1984), par contre, n'a observé aucun effet précis sur ces paramètres de mesure, à des concentrations atteignant jusqu'à 175 ppm (644 mg/m^3); ce chercheur a cependant observé une augmentation de l'incidence d'anomalies et de variations squelettiques à cette dose, mais non aux concentrations moins élevées (10 ou 50 ppm [37 ou 184 mg/m^3]). Des effets sur le développement (augmentation des malformations, des anomalies et des variations squelettiques) ont aussi été notés chez des fœtus de lapins Néo-Zélandais blancs, exposés à 160 ppm (589 mg/m^3) de 2-éthoxyéthanol (concentration minimale testée) durant la gestation; une faible toxicité maternelle a aussi été observée à ce taux d'exposition. L'acétate de 2-éthoxyéthyle s'est lui aussi révélé toxique chez ces deux souches de lapins, avec une CMEO de 100 ppm (soit l'équivalent de 368 mg de 2-éthoxyéthanol/m^3). Cependant, aucun effet n'a été rapporté aux concentrations moins élevées d'acétate (25 ou 50 ppm, soit l'équivalent de 92 ou184 mg de 2-éthoxyéthanol/m^3) (Tinston, 1983b; Doe, 1984; Tyl *et al.*, 1988).

2.4.3.7.3 Voie cutanée

Le 2-éthoxyéthanol ou son acétate appliqué sur la peau a provoqué des effets sur le développement, notamment en augmentant la résorption fœtale, en réduisant le nombre de fœtus vivants par portée et le poids du fœtus et en augmentant l'incidence des malformations des viscères (principalement du système cardio-vasculaire) et du squelette chez les rats Sprague-Dawley, à toutes les doses testées (c.-à-d. $4 000 mg/kg-m.c. par jour – une dose qui s'est avérée non toxique, ou légèrement toxique, pour la mère) (Hardin *et al.*, 1982, 1984).

2.4.3.8 Toxicité pour la reproduction

2.4.3.8.1 Ingestion

La majorité des études pertinentes relevées a porté sur des rats et des souris mâles, exposés par ingestion. Le 2-éthoxyéthanol, de même que son groupe fonctionnel acétate et le métabolite (acide acétique), ont provoqué régulièrement des effets sur les organes reproducteurs mâles ou les paramètres des spermatozoïdes, chez de multiples souches des deux espèces. Ainsi, des doses quotidiennes de 200 mg/kg-m.c. et plus, administrées par gavage dans l'eau ou l'huile d'olive, ou dans l'eau potable, pendant quatre semaines et plus, ont provoqué une diminution du poids des testicules et de l'épididyme chez les rats Long-Evans, Sprague-Dawley, F344/N et CR,COBS,CD,BR (Krasavage et Vlaovic, 1982; Oudiz et Zenick, 1986; NTP, 1993; Chung *et al.*, 1999), mais non chez les rats Long-Evans exposés à une dose quotidienne de 150 mg/kg-m.c. par gavage dans l'eau pendant six semaines (Hurtt et Zenick, 1986), ni chez les rats Sprague-Dawley ayant reçu 250 mg/kg-m.c. par jour, par gavage dans l'eau, pendant 11 jours (Foster *et al.*, 1983). (Ces effets ont toutefois été observés à des doses plus élevées administrées à des rats durant les mêmes périodes.) Des effets histopathologiques sur les testicules et les spermatocytes ont été signalés après une exposition par voie orale à une dose

quotidienne de 450 mg/kg-m.c. (plus faible dose testée) ou plus, pendant six semaines (Krasavage et Vlaovic, 1982). Une réduction de la numération des spermatozoïdes testiculaires ou épididymaires, ou une modification de la motilité ou de la morphologie des spermatozoïdes, ont été observées à des doses quotidiennes aussi faibles que 150 mg/kg-m.c. (dose minimale testée), administrées pendant au moins six semaines, les mâles accouplés régulièrement étant plus sensibles à ces effets que les rats non accouplés (Hurtt et Zenick, 1986). Dans la seule étude ayant porté sur des doses plus faibles (Chung *et al.*, 1999), la numération des spermatozoïdes n'a pas été évaluée et elle ne l'a pas été non plus dans une étude à plus court terme (11 jours) au cours de laquelle une dose quotidienne de 250 mg/kg-m.c. a été administrée à des rats (Foster *et al.*, 1983); dans cette dernière étude, toutefois, une dégénérescence des spermatocytes a été signalée, mais seulement à des doses quotidiennes supérieures ou égales à 500 mg/kg-m.c. L'administration répétée par voie orale d'AEA — le principal métabolite du 2-éthoxyéthanol — a provoqué des effets similaires sur le système reproducteur des mâles (Foster *et al.*, 1983, 1987), ce qui laisse croire que ce métabolite pourrait être responsable, du moins en partie, des effets observés.

Une réduction du poids des testicules ou de l'épididyme, ou une modification des paramètres des spermatozoïdes, ont aussi été notées chez des souris exposées par voie orale au 2-éthoxyéthanol ou à l'acétate de 2-éthoxyéthyle pendant cinq semaines et plus (Nagano *et al.*, 1979, 1984; Morrissey *et al.*, 1989; NTP, 1993; Chapin et Sloane, 1997); cette dernière espèce a toutefois semblé moins sensible que les rats, la plus faible dose ayant provoqué des effets sur le système reproducteur des souris mâles étant de 1 000 mg/kg-m.c. par jour (CSEO : 500 mg/kg-m.c. par jour).

Bien que les femelles aient été moins étudiées que les mâles, l'administration de 2-éthoxyéthanol dans l'eau potable pendant 13 semaines a provoqué des effets sur le cycle œstral des rats et des souris femelles à des doses quotidiennes respectives de 804 et 1 304 mg/kg-m.c., ainsi qu'une atrophie de l'utérus chez des rates exposées à de plus fortes doses (NTP, 1993).

Deux études ont évalué les effets du 2-éthoxyéthanol, de l'acétate de 2-éthoxyéthyle ou de l'AEA sur la fonction de reproduction des souris. Dans une première étude de reproduction continue dans le cadre de laquelle les deux sexes ont été exposés aux substances par le biais de l'eau potable, les trois substances ont eu des effets négatifs sur le succès de reproduction (diminution de la fécondité et réduction du nombre et du poids des petits), la CMEO pour le 2-éthoxyéthanol étant d'environ 1 650 mg/kg-m.c. par jour; aucun effet nocif n'a été décelé à une concentration quotidienne de 850 mg/kg-m.c. Dans le cas toutefois de l'AEA, des effets ont été observés à toutes les doses administrées (c.-à-d. $300 mg/kg-m.c. par jour). Les résultats des essais d'accouplement croisé indiquent que l'exposition des animaux de l'un ou l'autre sexe au 2-éthoxyéthanol ou à son acétate a eu des effets négatifs sur la fonction de reproduction; dans le cas par contre de l'acide 2-éthoxyacétique, ces effets n'ont été observés que lorsque seules les femelles ont été exposées. Des effets sur les organes reproducteurs, sur les spermatozoïdes ou sur le cycle œstral ont toutefois été signalés à des doses similaires des trois composés. L'exposition continue *in utero* (jusqu'à l'accouplement) à 1 860 mg/kg-m.c. par jour d'acétate de 2-éthoxyéthyle a aussi eu des effets sur le succès de la reproduction, sur les

organes reproducteurs, ainsi que sur les caractéristiques des spermatozoïdes des mâles de la deuxième génération; les auteurs de l'étude précisent toutefois qu'il a été impossible de déterminer avec précision si la deuxième génération était plus sensible que la première (Morrissey *et al.*, 1989; Chapin et Sloane, 1997). Une étude similaire sur la reproduction continue chez la souris (Gulati *et al.*, 1985) fait état d'effets semblables sur le succès de la reproduction à des doses quotidiennes de 1 800 mg/kg-m.c. et plus d'acétate de 2-éthoxyéthyle (des effets qui ont été attribués à l'exposition des femelles dans le cadre d'une étude croisée), ainsi que d'effets sur les spermatozoïdes et les testicules des mâles. Des modifications histopathologiques dans les testicules ont aussi été signalés chez les animaux de la deuxième génération.

2.4.3.8.2 Inhalation

Des études sur la toxicité subchronique chez des animaux de laboratoire ont indiqué une réduction du poids des testicules ainsi qu'une dégénérescence des tubes séminifères chez des lapins exposés à une dose de 400 ppm (1 472 mg/m^3). Aucun effet sur les testicules n'a été observé chez des rats soumis à des conditions d'exposition similaires (Barbee *et al.*, 1984), ni chez des rats ou des lapins exposés à des concentrations d'acétate plus élevées (Truhaut *et al.*, 1979).

La seule étude sur les effets du 2-éthoxyéthanol par inhalation sur la fonction de reproduction n'a révélé aucun effet sur le comportement d'accouplement ou sur la fécondité des rates exposées à des doses maximales de 649 ppm (2 388 mg/m^3) pendant trois semaines avant d'être accouplées à des mâles non exposés (Andrew et Hardin, 1984).

2.4.3.9 Effets immunologiques

Les deux études pertinentes relevées ne contiennent aucune donnée indiquant que l'exposition au 2-éthoxyéthanol ou à son acétate a eu des effets nocifs sur le système immunitaire des rats ou des souris (la plus forte dose quotidienne testée a été de 2 400 mg/kg-m.c., pendant dix jours) (Houchens *et al.*, 1984; Smialowicz *et al.*, 1992).

2.4.4 Humains

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées dans le but d'examiner les effets potentiels du 2-éthoxyéthanol ou de son acétate sur le système lympho-hématopoïétique ou sur la reproduction et le développement, chez des populations exposées au travail. Dans la plupart de ces études, toutefois (dont bon nombre ont porté sur de petites populations), les travailleurs ont aussi été exposés à diverses autres substances au travail. Malgré le caractère limité de ces études, des effets sur le sang et, peut-être aussi, sur le système reproducteur des hommes ont été observés.

Dans le cadre d'une étude transversale récente rigoureuse (Kim *et al.*, 1999), des effets sur les globules blancs, évocateurs d'une dépression de la fonction médullaire osseuse, ont été observés chez

un groupe de 57 peintres exposés à l'acétate de 2-éthoxyéthyle. Ainsi, une réduction du nombre de leucocytes et de granulocytes, proportionnelle à la dose d'exposition, a été observée chez les groupes de travailleurs exposés à des doses élevées et faibles (baisse statistiquement significative chez les travailleurs exposés à des concentrations moyennes de 3,03 ppm d'acétate de 2-éthoxyéthyle [soit l'équivalent environ de 11 mg de 2-éthoxyéthanol/m^3], bien que les auteurs ne considèrent pas cette baisse comme étant cliniquement significative), et une proportion nettement plus élevée de tous les peintres exposés a souffert de leucopénie. Ces effets ont persisté, après élimination de plusieurs facteurs potentiels de confusion. De plus, une hypoplasie de la moelle osseuse a été observée chez les trois hommes leucopéniques examinés. Les auteurs ont également remarqué une augmentation du volume globulaire moyen dans le groupe exposé à la dose élevée, un phénomène qu'ils ont perçu comme étant un signe prématuré d'anémie. Par ailleurs, une augmentation de la prévalence de l'anémie a été observée dans un groupe de 94 peintres de chantier naval exposés à des doses moyennes similaires de 2-éthoxyéthanol (2,7 ppm [10 mg/m^3]), en plus de plusieurs autres substances (Welch et Cullen, 1988). Chez ces travailleurs, le taux d'hémoglobine avait diminué depuis le début de leur emploi, mais ces baisses n'étaient pas reliées à la durée d'exposition. Chez les travailleurs exposés, on a aussi observé une légère hausse de la prévalence d'un faible ratio granulocytes/leucocytes. Enfin, une enquête menée auprès de sept imprimeurs exposés au 2-éthoxyéthanol et à d'autres substances a révélé la présence d'une hypoplasie de la moelle osseuse (Cullen *et al.*, 1983).

Bien que seulement trois études épidémiologiques pertinentes aient été relevées, une réduction de la production de spermatozoïdes a été remarquée de façon régulière chez des populations exposées au travail à des concentrations moyennes de 9,9 ou 24 mg/m^3 de 2-éthoxyéthanol (taux maximums de 88 mg/m^3), ainsi qu'à d'autres substances (Welch *et al.*, 1988; Ratcliffe *et al.*, 1989; Schrader *et al.*, 1996). Dans le cadre d'une étude cas-témoin auprès de 1 019 hommes chez qui avait été posé un diagnostic clinique de stérilité ou de fertilité réduite, un lien significatif a été observé entre ce diagnostic et la présence d'AEA dans l'urine (odds ratio = 3,11) (Veulemans *et al.*, 1993). Par contre, d'autres études sur des hommes et des femmes exposés au 2-éthoxyéthanol n'ont révélé aucun effet régulier de cette substance sur la fonction de reproduction; à noter toutefois que la plupart de ces études sont limitées du fait que les populations ont été exposées à diverses substances et qu'aucune analyse n'a cherché à établir des liens spécifiquement avec le 2-éthoxyéthanol (Beaumont *et al.*, 1995; Schenker *et al.*, 1995; Swan *et al.*, 1995; Correa *et al.*, 1996; Gray *et al.*, 1996; Ha *et al.*, 1996; Schenker, 1996; Swan et Forest, 1996; Chia *et al.*, 1997).

3.0 ÉVALUATION PROPOSÉE DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

3.1 LCPE 1999, 64*a*) : Environnement

L'évaluation du risque pour l'environnement que pose une substance figurant sur la liste des substances d'intérêt prioritaire se fonde sur les méthodes exposées dans Environnement Canada (1997a). L'analyse des voies d'exposition, puis la détermination des récepteurs sensibles, servent à sélectionner les paramètres de mesure pour l'évaluation environnementale (p. ex., effets négatifs sur la reproduction d'espèces sensibles de poissons dans une communauté). Pour chaque paramètre, on choisit une valeur estimée prudente de l'exposition (VEE) et on détermine une valeur estimée sans effet observé (VESEO), en divisant la valeur critique de la toxicité (VCT) par un coefficient. On calcule pour chacun des paramètres de l'évaluation un quotient prudent (ou très prudent) [VEE/VESEO], afin de déterminer s'il existe ou non un éventuel risque écologique au Canada. Si ces quotients sont inférieurs à un, on peut en conclure que la substance ne pose pas de risque important pour l'environnement, et l'évaluation du risque se termine là. Si, cependant, le quotient est supérieur à un, il faut procéder, pour ce paramètre, à une analyse dans laquelle on pose des hypothèses plus réalistes et on examine la probabilité et l'ampleur des effets. Dans le deuxième cas, on tient davantage compte des causes de variabilité et d'incertitude dans l'analyse du risque.

3.1.1 Paramètres d'évaluation

Au Canada, la majeure partie des rejets de 2-éthoxyéthanol dans l'environnement se font dans l'atmosphère. À la lumière des prévisions relatives à la répartition du composé dans l'environnement, on a retenu comme paramètres d'évaluation du 2-éthoxyéthanol les organismes terrestres (y compris la faune terrestre et les organismes terricoles) et les organismes aquatiques.

3.1.2 Évaluation du risque environnemental

3.1.2.1 Organismes terrestres

3.1.2.1.1 Faune

La VEE utilisée pour la caractérisation du risque prudent pour le biote terrestre est de 860 ng/m^3, cette valeur correspondant à la plus forte concentration de 2-éthoxyéthanol mesurée au Canada (à proximité d'une usine de fabrication d'automobiles de Windsor) (MEEO, 1994).

La VCT est de 50 ppm ($1{,}8 \times 10^8$ ng/m^3), c'est-à-dire la concentration ayant produit les effets foetotoxiques les plus faibles chez les rats et les lapins lors des études par inhalation. Si l'on divise cette VCT par un facteur de 100 (pour tenir compte de l'incertitude due à l'extrapolation des données, du

laboratoire aux conditions sur le terrain, ainsi que des variations de sensibilité interspécifiques et intraspécifiques), on obtient une VESEO de 0,5 ppm ($1,8 \times 10^6$ ng/m^3).

Le quotient prudent se calcule comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{860 \text{ ng/m}^3}{1,8 \times 10^6 \text{ ng/m}^3}$$

$$= 4,78 \times 10^{-4}$$

Par conséquent, il est peu probable que les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans l'air au Canada aient des effets nocifs sur la faune.

3.1.2.1.2 Organismes terricoles

La VEE utilisée pour la caractérisation du risque prudent pour les organismes terricoles est de $4,15 \times 10^{-4}$ ng/g; il s'agit de la concentration estimée de 2-éthoxyéthanol dans le sol, obtenue à l'aide du modèle ChemCAN (sur la base des rejets déclarés en 1995). Cette valeur est considérée prudente, car il semble que les rejets de 2-éthoxyéthanol au Canada aient considérablement diminué depuis 1995.

Aucune information n'a été relevée sur la toxicité du 2-éthoxyéthanol pour les organismes terricoles. Van Leeuwen *et al.* (1992) ont utilisé les rapports quantitatifs structure-activité pour estimer qu'une concentration de 2 800 ng de 2-éthoxyéthanol/g dans les sédiments serait dangereuse pour 5 % des espèces benthiques (CD_5). Si l'on utilise cette valeur de la CD_5 pour les sédiments comme VCT et un coefficient de 100 (là encore pour tenir compte des effets de l'extrapolation des données, depuis les organismes benthiques aux organismes terricoles), on obtient une VESEO de 28 ng/g pour les organismes terricoles.

Le quotient prudent se calcule comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{4,15 \times 10^{-4} \text{ ng/g}}{28 \text{ ng/g}}$$

$$= 1,48 \times 10^{-5}$$

Il est donc peu probable, là aussi, que les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans le sol au Canada aient des effets nocifs sur les populations d'organismes terricoles.

3.1.2.2 Organismes aquatiques

Enfin, une VEE de $2{,}2 \times 10^{-5}$ µg/L a été utilisée pour la caractérisation du risque prudent pour les organismes aquatiques; il s'agit, dans ce dernier cas, de la concentration de 2-éthoxyéthanol dans l'eau estimée à l'aide du modèle ChemCAN, d'après les rejets déclarés en 1995. On considère là aussi qu'il s'agit d'une valeur prudente, car les rejets de 2-éthoxyéthanol semblent avoir considérablement diminué au Canada, depuis 1995.

La VCT pour les organismes aquatiques est de $7{,}7 \times 10^{6}$ µg/L (CI_{50} après 48 heures pour *Daphnia magna*). Si l'on divise cette VCT par un coefficient de 100 (pour tenir compte de la conversion d'une CI_{50} à court terme en une valeur sans effet à long terme, de l'extrapolation des données du laboratoire aux conditions sur le terrain, ainsi que des variations interspécifiques et intraspécifiques de la sensibilité), on obtient une VESEO de $7{,}7 \times 10^{4}$ µg/L.

Le quotient prudent se calcule comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{2{,}2 \times 10^{-5}\ \mu g/L}{7{,}7 \times 10^{4}\ \mu g/L}$$

$$= 2{,}9 \times 10^{-10}$$

En conséquence, il est peu probable que les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans l'eau au Canada produisent des effets néfastes sur les populations d'organismes aquatiques.

3.1.2.3 Discussion de l'incertitude

La présente évaluation du risque environnemental comporte toutefois plusieurs sources d'incertitude. Il existe en effet peu de données sur les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans l'environnement (que ce soit au Canada ou ailleurs) et les données de surveillance limitées portent uniquement sur l'air. On considère néanmoins que la VEE pour la faune est une valeur prudente, car elle est basée sur la concentration maximale mesurée à proximité d'une installation industrielle située à Windsor. De plus, le 2-éthoxyéthanol n'a pas été décelé dans l'air ambiant, lors de l'étude sur l'exposition dans plusieurs milieux qui a été réalisée au Canada (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998), ni lors d'un relevé fait à six endroits aux États-Unis (Sheldon *et al.*, 1988).

Vu l'absence de données de surveillance adéquates, le modèle ChemCAN4 a été utilisé pour estimer les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans les autres milieux (c.-à-d. le sol et l'eau), en se basant sur les rejets les plus élevés de cette substance récemment déclarés (1995) au Canada. Kane (1993) a comparé les concentrations mesurées dans l'environnement pour cinq substances chimiques industrielles et six pesticides aux concentrations environnementales estimées à l'aide du modèle ChemCAN. Soixante pour cent des concentrations mesurées se situaient à moins d'un ordre de grandeur des valeurs prévues et 75 % différaient de moins de deux ordres de grandeur. Dans la seule étude pertinente relevée dans d'autres pays, la concentration de 2-éthoxyéthanol dans une rivière polluée du Japon a atteint jusqu'à 1 200 µg/L (Yasuhara *et al.*, 1981) — cette valeur est inférieure (d'un ordre de grandeur) à la VESEO pour les organismes aquatiques.

Aucune information n'a été relevée sur la toxicité du 2-éthoxyéthanol pour les organismes terricoles ou la faune terrestre, lors d'une exposition dans l'air. Une estimation de la concentration dangereuse pour les espèces benthiques a donc servi de fondement à l'évaluation du risque pour les organismes terricoles. Dans le cas du biote terrestre, le risque a été évalué à partir des résultats d'une étude sur la toxicité par inhalation, qui avait été réalisée sur une souche de rats de laboratoire. Afin de tenir compte de toutes ces incertitudes, des coefficients ont été utilisés pour calculer les VESEO aux fins de l'évaluation du risque environnemental.

Les quotients de risque prudents ainsi calculés sont très faibles, pour tous les paramètres d'évaluation environnementale. En conséquence, malgré les lacunes des données sur les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans l'environnement et sur les effets de cette substance sur les organismes terricoles et la faune terrestre, on considère que les données actuellement disponibles sont adéquates pour tirer des conclusions sur le risque environnemental du 2-éthoxyéthanol au Canada.

3.2 LCPE 1999, 64*b*) : Environnement essentiel pour la vie

Le 2-éthoxyéthanol ne cause pas la destruction de l'ozone stratosphérique et sa contribution potentielle aux changements climatiques est négligeable. Bien que la contribution potentielle du 2-éthoxyéthanol à la formation d'ozone troposphérique (smog) soit modérée, les faibles quantités de 2-éthoxyéthanol présentes dans l'atmosphère font qu'il est peu probable que cette substance contribue largement à ce phénomène, lorsqu'on la compare aux autres substances génératrices de smog.

3.3 LCPE 1999, 64c) : Santé humaine

3.3.1 Estimation de l'exposition potentielle chez les humains

En raison du caractère limité des données de surveillance disponibles sur le 2-éthoxyéthanol, il a été impossible d'établir des estimations fiables de l'exposition type dans la population en général; on a plutôt établi des estimations brutes (aux limites supérieures) de l'exposition au 2-éthoxyéthanol dans

divers milieux et par le biais des produits de consommation, afin de caractériser le risque d'exposition par ces diverses voies.

L'air et l'eau sont les seuls milieux pour lesquels les données de surveillance disponibles ont permis d'établir des estimations brutes de l'exposition. Le tableau 2 présente les estimations aux limites supérieures de l'absorption de 2-éthoxyéthanol dans différents milieux, pour six groupes d'âge de la population du Canada. Ces estimations sont basées sur les limites de détection dans l'air et dans l'eau du robinet, qui ont été établies dans le cadre de l'étude limitée sur l'exposition dans plusieurs milieux au Canada. Dans tous les échantillons analysés, les concentrations de 2-éthoxyéthanol ont été inférieures aux limites de détection (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998). Bien que le degré de confiance à l'égard des résultats de cette étude soit faible, on constate néanmoins que celle-ci permet d'établir des estimations prudentes (aux limites supérieures) de l'exposition dans l'air, lorsqu'on les compare aux estimations de l'exposition dans l'air et l'eau (d'après le modèle de fugacité) ou encore aux estimations dans l'air ambiant basées sur les données extraites de l'étude menée à Windsor. Sur la base de ces valeurs, un adulte moyen au Canada serait exposé à des taux de 2-éthoxyéthanol dans l'air qui ne dépasseraient pas 3,6 $\mu g/m^3$ et il n'en ingérerait pas plus de 0,005 µg/kg-m.c. par jour par le biais de l'eau potable (il est probable par ailleurs que ces valeurs surestiment l'exposition).

Vu l'absence de données de surveillance, il est impossible de déterminer la contribution des aliments à l'absorption globale de 2-éthoxyéthanol. Cependant, les rejets de 2-éthoxyéthanol se produisent principalement dans l'air, par le biais des activités industrielles et par volatilisation à partir des produits de consommation, et il est peu probable que cette substance présente dans l'air se retrouve dans les aliments, en raison de sa volatilité et de son très faible coefficient de partage entre l'octanol et l'eau (log K_{oe} de -0,32). En outre, si l'apport dans les aliments était estimé par extrapolation à partir des résultats du modèle de fugacité, on obtiendrait une valeur de plusieurs ordres de grandeur inférieure aux estimations maximales calculées pour l'air et l'eau potable, à partir des limites de détection établies dans l'étude sur l'exposition dans plusieurs milieux. De même, il est probable que l'exposition au 2-éthoxyéthanol dans le sol soit négligeable en comparaison de l'air, si l'on se fie aux profils de rejets et aux quantités relativement faibles qui sont ingérées.

Par contre, divers produits de consommation contenant du 2-éthoxyéthanol ou de l'acétate de 2-éthoxyéthyle peuvent entraîner une exposition directe à ces substances. On estime ainsi que l'inhalation et l'absorption par voie cutanée constituent deux voies d'exposition importantes pour la plupart des produits de consommation, car bon nombre de produits pouvant contenir du 2-éthoxyéthanol ou son acétate peuvent entrer en contact avec la peau. Comme la plupart des produits de consommation pour lesquelles des données utiles sont disponibles sont utilisés principalement par des adultes, les estimations de l'exposition n'ont été établies que pour cette catégorie d'âge. (Quoi qu'il en soit, le taux d'absorption dans un milieu donné varierait peu d'une catégorie d'âge à une autre, comparativement à la variation de l'exposition associée aux diverses sources.) Les estimations aux limites supérieures de l'absorption de 2-éthoxyéthanol (sur une base ponctuelle et sur une base quotidienne moyenne basée sur la fréquence annuelle d'utilisation), résultant de l'exposition aux produits

d'entretien ménager et aux cires pour parquets, ont été établies à partir de scénarios sur l'usage des produits (Versar Inc., 1986); pour ces scénarios, on suppose que la totalité du produit qui entre en contact avec la peau ou qui est inhalé est absorbé et que la totalité du 2-éthoxyéthanol est transféré du produit vers l'air (vu l'absence de données adéquates pour établir des estimations plus précises) (tableau 3). Il convient toutefois d'interpréter ces estimations avec prudence, étant donné le peu de données disponibles sur la présence et les concentrations de 2-éthoxyéthanol et de son acétate dans les produits de consommation actuellement en usage au Canada; il faut en outre les considérer comme des estimations maximales, car il est très probable que l'exposition réelle soit en fait beaucoup moins élevée. De fait, comme nous l'avons mentionné précédemment, une enquête récente menée par Santé Canada sur les émissions d'éthers glycoliques provenant de plusieurs produits de consommation n'a pas révélé la présence de 2-éthoxyéthanol (Cao, 1999).

L'estimation la plus pessimiste de l'absorption ponctuelle par le biais des produits contenant du 2-éthoxyéthanol a été obtenue pour les cires pour parquets (soit 12 mg/kg-m.c. par inhalation et une quantité additionnelle de 0,6 mg/kg-m.c. par voie cutanée lorsque l'application se fait à l'aide d'un chiffon); l'absorption est toutefois beaucoup moins élevée lorsqu'elle est établie sur une base quotidienne moyenne, étant donné la faible fréquence d'utilisation de ce produit. Si l'on suppose qu'il y a volatilisation complète de cette substance, les concentrations dans l'air intérieur résultant de l'utilisation de ces produits pourraient atteindre jusqu'à 1 075 mg/m^3. Dans le cas des produits d'usage presque quotidien, l'absorption estimative maximale a été basée sur les nettoyants tout usage en pulvérisateur (1,6 mg/kg-m.c. par jour par inhalation et 0,5 mg/kg-m.c. par jour par voie cutanée); dans ce dernier cas, l'estimation la plus pessimiste des concentrations de 2-éthoxyéthanol dans l'air intérieur est de 190 mg/m^3.

Les estimations aux limites supérieures de l'absorption d'acétate de 2-éthoxyethyle par le biais des produits contenant le groupe fonctionnel acétate (données limitées aux peintures et diluants) ont également été établies à partir de scénarios sur l'utilisation des produits (Versar Inc., 1986), en supposant là aussi un taux d'absorption de 100 % pour les produits entrant en contact avec la peau et les produits inhalés et un taux de volatilisation de 100 % (tableau 3). Ces estimations les plus pessimistes de l'absorption sont supérieures à celles établies pour le 2-éthoxyéthanol (jusqu'à 1 545 mg/kg-m.c. par utilisation, pour l'absorption par inhalation à partir de peintures au latex ou à l'huile, soit l'équivalent de 1 053 mg de 2-éthoxyéthanol/kg-m.c. – l'apport quotidien moyen étant moins élevé vu l'usage peu fréquent de ces produits). On estime que les concentrations maximales d'acétate de 2-éthoxyéthyle dans l'air intérieur résultent de l'usage de diluants pour peintures, les valeurs aux limites supérieures étant de 26 064 mg d'acétate de 2-éthoxyéthyle/m^3 (soit l'équivalent de 17 776 mg de 2-éthoxyéthanol/m^3), sur la base d'un taux de transfert de 100 % dans l'air.

Il convient de noter que ces estimations sont basées sur un éventail limité de milieux et de produits pour lesquels au moins quelques données étaient disponibles. Elles ne représentent pas une exposition type, car le caractère limité des données actuelles empêchent l'établissement de telles estimations; dans la plupart des cas, il s'agit plutôt d'estimations maximales du risque d'exposition.

3.3.2 Caractérisation du danger pour la santé humaine

On possède peu d'information sur les effets du 2-éthoxyéthanol chez les humains. Cependant, même si les données épidémiologiques ne sont pas concluantes, les résultats des études disponibles sur les populations exposées au travail portent à croire que cette substance a des effets sur le sang et sur la production de spermatozoïdes chez les hommes (Cullen *et al.*, 1983; Welch et Cullen, 1988; Welch *et al.*, 1988; Ratcliffe *et al.*, 1989; Veulemans *et al.*, 1993; Kim *et al.*, 1999). Par ailleurs, des données concordantes obtenues lors d'études toxicologiques à court et à long termes sur toutes les espèces d'animaux de laboratoire étudiées montrent que l'exposition au 2-éthoxyéthanol ou à son acétate (par voie orale, par inhalation ou par voie cutanée) produit des effets sur le sang, sur le système reproducteur mâle et sur le développement. Les résultats d'études mécanistes portent à croire que l'activation métabolique qui provoque la formation d'un métabolite, l'acide éthoxyacétique (AEA), est nécessaire à l'induction de ces effets. Certains chercheurs ont en effet remarqué que l'exposition conjointe à des substances (p. ex., le toluène, le xylène et l'éthanol) qui nuisent à ce métabolisme faisant intervenir les alcools-déshydrogénases ou les aldéhydes-déshydrogénases avait réduit l'ampleur de l'atrophie testiculaire chez des rats mâles (Chung *et al.*, 1999), ainsi que les effets sur le développement neurologique chez des rats exposés au 2-éthoxyéthanol *in vitro* (Nelson *et al.*, 1982a,b, 1984). Le métabolisme du 2-éthoxyéthanol en AEA par les alcools-déshydrogénases et les aldéhydes-déshydrogénases constitue la principale voie métabolique chez les humains et les animaux de laboratoire; de fait, certaines données (cependant limitées) semblent indiquer que le potentiel de formation d'AEA serait plus élevé chez les humains que chez les rats et que la clairance de cette substance serait plus lente chez les premiers. En conséquence, malgré le caractère limité des données sur les effets sur le sang et la production de spermatozoïdes chez les populations humaines exposées au travail, les données concordantes sur les animaux de laboratoire ainsi que la similarité du métabolisme entre les espèces portent à conclure que la toxicité hématopoïétique, la toxicité pour la reproduction (chez les mâles) et la toxicité pour le développement constituent les effets critiques du 2-éthoxyéthanol.

3.3.3 Caractérisation du risque pour la santé humaine

Comme nous l'avons indiqué précédemment à la section 1.0, les estimations (aux limites supérieures) de l'exposition ont été comparées aux concentrations prudentes causant des effets critiques pour déterminer les marges brutes de l'exposition, en raison principalement du caractère limité des données de surveillance disponibles.

D'après l'évaluation des données disponibles, on considère que les effets sur les paramètres hématologiques, sur la reproduction et sur le développement constituent les paramètres critiques pour l'évaluation du risque potentiel pour les humains, associé à l'exposition au 2-éthoxyéthanol. Ainsi, des modifications statistiquement significatives des paramètres hématologiques ont été observées chez des peintres de chantier naval exposés à une concentration moyenne de 3,03 ppm d'acétate de

2-éthoxyéthyle (l'équivalent de 11 mg de 2-éthoxyéthanol/m^3)[5], bien que les auteurs semblent indiquer que ces variations n'étaient pas significatives sur le plan biologique (Kim *et al.*, 1999). En ce qui a trait aux effets sur la reproduction, les seules autres études pertinentes durant lesquelles l'exposition a été quantifiée font état d'une réduction de la production de spermatozoïdes chez des travailleurs exposés à des concentrations moyennes de 9,9 mg/m^3 (Welch *et al.*, 1988) et de 24 mg/m^3 (Ratcliffe *et al.*, 1989) de 2-éthoxyéthanol; il convient ici de souligner que ces hommes ont aussi été exposés à plusieurs autres substances. Dans les études sur les animaux de laboratoire, les concentrations produisant des effets sur le sang, la reproduction et le développement ont été généralement supérieures à celles produisant des effets dans les études épidémiologiques (plus faibles CMEO : 184 mg/m^3 et 94 mg/kg-m.c. par jour), ce qui vient corroborer les données limitées qui portent à croire que le métabolite présumément actif de cette substance se forme en plus grande quantité chez l'humain que chez le rat et que la clairance du métabolite se fait plus lentement chez les humains. Le risque pour la santé humaine a donc été caractérisé en comparant les estimations (aux limites supérieures) de l'exposition de la population aux niveaux ayant produit des effets chez les travailleurs exposés.

Lorsqu'on compare la concentration ayant produit des effets chez les humains (11 mg/m^3), selon l'étude qui a le mieux caractérisé l'exposition (altérations des paramètres hématologiques — Kim *et al.*, 1999), à l'estimation (aux limites supérieures) du taux d'exposition dans l'air au Canada (3,6 µg/m^3) basée sur la limite de détection établie dans l'étude sur l'exposition dans plusieurs milieux menée par Conor Pacific Environmental Technologies (1998), on obtient un écart d'environ 3 000 entre la concentration avec effet et l'exposition. (Nota : Si l'on comparait cette concentration avec effet à la plus forte concentration de 2-éthoxyéthanol mesurée à l'extérieur d'une usine de construction d'automobiles à Windsor [laquelle concentration représente le niveau maximal décelé dans l'air ambiant au Canada, soit 0,86 µg/m^3], l'écart serait encore plus grand.) Bien qu'aucune étude épidémiologique n'ait examiné les effets du 2-éthoxyéthanol ingéré chez les humains, l'écart entre l'absorption équivalente à l'inhalation de 11 mg/m^3 de 2-éthoxyéthanol (d'après un taux d'absorption de 100 %) et l'estimation aux limites supérieures de l'absorption dans l'eau potable est d'environ six ordres de grandeur — l'écart entre l'exposition et les concentrations avec effets mesurées lors des études sur les animaux est encore plus grand. Enfin, bien qu'il fut impossible d'estimer l'absorption de 2-éthoxyéthanol par le biais des aliments, on croit qu'il est peu probable que cet apport soit supérieur aux estimations maximales établies pour l'air ou l'eau potable. Les marges entre les estimations (aux limites supérieures) de l'exposition et les concentrations prudentes avec effets sont donc jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes inhérentes à la base de données (notamment quant à l'estimation de l'exposition et aux variations de réponse entre les sujets).

---

[5] Comme le groupe fonctionnel acétate du 2-éthoxyéthanol se transforme rapidement en 2-éthoxyéthanol dans l'organisme, et qu'il produit des effets similaires sur la santé, on a jugé pertinent de déterminer les concentrations avec effets en incluant les études examinant la toxicité de l'acétate de 2-éthoxyéthyle et en convertissant les taux d'exposition à l'acétate en concentrations (ou doses) équivalentes de 2-éthoxyéthanol, sur la base du poids moléculaire relatif.

Cependant, les estimations maximales de l'exposition au 2-éthoxyéthanol par le biais de certains produits de consommation pourraient, elles, se rapprocher des concentrations produisant des effets sur la santé humaine, et même les dépasser. Les estimations maximales des concentrations dans l'air intérieur résultant de l'utilisation de diluants pour peintures contenant cette substance (le niveau d'exposition estimatif le plus élevé associé aux produits de consommation) sont en effet de trois ordres de grandeur supérieures aux concentrations avec effets. On juge toutefois extrêmement faible le degré de confiance associé aux estimations de l'exposition due aux produits de consommation (voir la section 3.3.4), et on estime qu'il est fort probable que ces estimations surestiment grossièrement l'exposition réelle par le biais des produits actuellement en usage au Canada. En conséquence, on considère qu'il faut accorder une grande priorité aux recherches sur l'utilisation des produits de consommation contenant du 2-éthoxyéthanol au Canada et sur les concentrations de 2-éthoxyéthanol dans ces produits.

3.3.4 Incertitudes et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine

En raison de la rareté de données sur les taux de 2-éthoxyéthanol dans les différents milieux au Canada, les estimations de l'exposition établies aux fins de la présente évaluation comportent un haut niveau d'incertitude. Ainsi, même si les estimations prudentes aux limites supérieures ont été établies à partir des limites de détection calculées dans l'étude sur l'exposition dans plusieurs milieux, il est impossible de dire si ces valeurs surestiment grossièrement les concentrations réelles dans l'environnement ou si la population est exposée à des concentrations qui se rapprochent de ces valeurs. On sait par contre que les concentrations prévues dans l'air ambiant et l'eau potable (d'après le modèle de fugacité) sont de plusieurs ordres de grandeur inférieures à ces limites de détection et que des taux inférieurs à la limite de détection établie lors de l'étude sur l'exposition dans plusieurs milieux ont été mesurés dans la petite enquête sur l'air ambiant menée à Windsor (pour laquelle le degré de confiance est plus grand). En outre, même si ces données sont jugées adéquates pour l'établissement d'estimations grossières de l'exposition, la méthodologie utilisée dans l'étude sur plusieurs milieux est jugée expérimentale et ne suscite qu'un faible niveau de confiance. Le taux de récupération était souvent faible (seulement 43 % pour le 2-éthoxyéthanol dans l'air), les concentrations laissées en « blanc » étaient nombreuses, etc. On croit malgré tout, avec un haut niveau de confiance, que cette méthode permet d'obtenir des résultats prudents, lorsqu'on la compare à d'autres résultats. Il convient par ailleurs de noter que ces estimations de l'exposition ne tiennent pas compte de l'absorption des vapeurs de 2-éthoxyéthanol par voie cutanée. Enfin, on ne connaît pas la contribution des aliments et du sol à l'absorption globale de 2-éthoxyéthanol, car aucune donnée pertinente n'a pu être relevée; les prévisions basées sur le modèle de fugacité laissent croire toutefois que l'absorption par ces sources est sans doute bien inférieure aux estimations maximales de l'exposition dans l'air et l'eau potable, sur lesquelles sont basées les conclusions présentées ici.

Le degré de confiance associé aux estimations de l'exposition au 2-éthoxyéthanol par le biais des produits de consommation est extrêmement faible, en raison des incertitudes au sujet de la présence

et des concentrations de cette substance dans les produits actuellement en usage au Canada. Et il est probable que les valeurs présentées ici surestiment largement l'exposition actuelle potentielle. De plus, ces estimations sont basées sur des hypothèses prudentes selon lesquelles il se produit un transfert complet du 2-éthoxyéthanol, depuis le produit vers l'air, et la totalité de la substance inhalée ou qui entre en contact avec la peau est absorbée. Même si le 2-éthoxyéthanol n'a pas été décelé dans les émissions d'un éventail de produits récemment testés par Santé Canada (Cao, 1999), il est souhaitable d'acquérir des données additionnelles sur la présence de cette substance dans les produits de consommation.

On considère par contre que le degré de confiance est de modéré à élevé, pour ce qui est de la caractérisation des dangers pour la santé associés à l'exposition au 2-éthoxyéthanol, lesquels dangers servent à déterminer les effets critiques aux fins de la caractérisation du risque. Ainsi, les études sur les animaux de laboratoire font état régulièrement d'effets sur le sang, la reproduction et le développement. Des effets sur le sang et la reproduction ont aussi été observés chez des populations humaines exposées au travail, bien que la base de données sur les humains soit quelque peu limitée. Il serait donc utile de mener d'autres études sur les travailleurs exposés dans le cadre desquelles serait quantifiée l'exposition au 2-éthoxyéthanol, afin de mieux caractériser les risques pour les humains, notamment du fait que certaines données semblent indiquer que les humains seraient plus sensibles que les espèces animales aux effets provoqués par cette substance (d'autres recherches sur la toxicocinétique relative seraient également souhaitables). Il persiste également une certaine incertitude concernant les effets du 2-éthoxyéthanol à long terme, vu l'absence d'études adéquates sur la toxicité chronique chez les animaux. De même, on n'a retracé aucune étude épidémiologique sur les effets potentiels chez les humains qui tenait compte de l'ampleur et de la durée de l'exposition au 2-éthoxyéthanol.

3.4 Conclusions proposées

LCPE 1999, 64*a*) : Selon les estimations prudentes du niveau d'exposition et des effets au Canada, les quotients de risque pour la faune terrestre, les organismes terricoles et les organismes aquatiques sont inférieurs à un. Les risques environnementaux associés aux concentrations estimatives de 2-éthoxyéthanol susceptibles d'être présentes au Canada semblent donc faibles. En conséquence, les données disponibles indiquent qu'il est peu probable que le 2-éthoxyéthanol pénètre ou puisse pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions ayant ou de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la biodiversité biologique, et il est proposé de ne pas le considérer « toxique » au sens de l'alinéa 64*a*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*b*) : Le 2-éthoxyéthanol n'intervient pas dans la destruction de l'ozone stratosphérique et il contribue sans doute peu aux changements climatiques. De plus, étant donné sa très faible concentration estimative dans l'air au Canada, il est peu probable qu'il joue un rôle important dans la production d'ozone troposphérique. Les données disponibles

portent donc à conclure que le 2-éthoxyéthanol ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions constituant, ou de nature à constituer, un danger pour l'environnement essentiel à la vie, et il est proposé de ne pas le considérer « toxique » au sens de l'alinéa 64*b*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*c*) : Sur la base de l'écart entre les estimations (aux limites supérieures) de l'exposition de la population au 2-éthoxyéthanol dans l'environnement au Canada et les concentrations prudentes avec effets, on considère que le 2-éthoxyéthanol n'est pas « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*) de la LCPE de 1999. En revanche, bien qu'établies sur des données très limitées, les estimations (aux limites supérieures) de l'exposition au 2-éthoxyéthanol par le biais de certains produits de consommation pourraient s'approcher des concentrations prudentes avec effets, voire les dépasser. Même si le 2-éthoxyéthanol n'a pas été décelé dans les émissions produites par un éventail de produits de consommation récemment testés au Canada, il serait souhaitable d'acquérir davantage de données sur la présence de cette substance dans les produits de consommation.

Conclusion globale proposée : Sur la base de l'évaluation critique des données pertinentes, il est proposé que le 2-éthoxyéthanol ne soit pas considéré « toxique » au sens de l'article 64 de la LCPE 1999.

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre)

Même si le 2-éthoxyéthanol n'a pas été décelé dans les émissions produites par un éventail de produits testés par Santé Canada, on possède peu de données sur l'usage de cette substance dans les produits de consommation vendus au Canada. Il est donc recommandé de recueillir plus d'information sur les modes d'utilisation des produits de consommation contenant du 2-éthoxyéthanol au Canada et sur les taux de cette substance dans ces produits. À lumière des résultats qui seront obtenus de ces enquêtes, il pourrait s'avérer nécessaire de procéder à une évaluation plus approfondie, y compris à l'établissement d'estimations plus précises de l'exposition et à une analyse complète de la relation dose-effets.

4.0 RÉFÉRENCES

Anbar, M. et P. Neta. 1967. A compilation of specific biomolecular rate constants for the reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals with inorganic and organic chemicals in aqueous solution, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 18: 493-523.

Andrew, F.D. et B.D. Hardin. 1984. Developmental effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethyl ether, *Environ. Health Perspect*. 57: 13-23.

Association canadienne des fabricants de produits chimiques. 1999a. *Réduction des émissions 6*. Une initiative de Gestion responsable, Inventaire des émissions 1997 et prévisions quinquennales, Ottawa (Ont.).

Association canadienne des fabricants de produits chimiques. 1999b. *Réduction des émissions 7*. Une initiative de Gestion responsable, Inventaire des émissions 1998 et prévisions quinquennales, Ottawa (Ont.).

Ballantine, J. 1997. Communication personnelle. Lettre de J. Ballantine, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire à K. Lloyd, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, en date du 12 septembre 1997.

Barbee S.J., J.B. Terrill, D.J. DeSousa et C.C. Conaway. 1984. Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit, *Environ. Health Perspect*. 57: 157-163.

Beaumont, J.J., S.H. Swan, S.K. Hammond, S.J. Samuels, R.S. Green, M.F. Hallock, C. Dominguez, P. Boyd et M.B. Schenker. 1995. Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study: epidemiologic methods and analysis of risk in fabrication overall and in fabrication work groups, *Am. J. Ind. Med.* 28: 735-750.

Bridie, A.L., C.J.M. Wolff et M. Winter. 1979. The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish, *Water Res.* 13: 623-626.

Bunce, N. 1996. *Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List #2 (PSL2)*. Rapport présenté à Environnement Canada, Université de Guelph, Guelph (Ont.), 13 p.

Cao, X.L. 1999. *Emissions of glycol ethers from consumer products — a final report for 1998/1999 CEPA project*, Santé Canada, Ottawa (Ont.), juin 1999.

CARB (State of California Air Resources Board). 1991. *Assessment of indoor concentrations, indoor sources and source emissions of selected volatile organic compounds*, National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, Springfield (Va.).

Carpenter, C.P. 1947. "Cellosolve", *J. Am. Med. Assoc.* 135: 880.

Carpenter, C.P. et H.F. Smyth, Jr. 1946. Chemical burns of the rabbit cornea, *Am. J. Ophthalmol.* 29: 1363-1372.

Carpenter, C.P., U.C. Pozzani, C.S. Weil, J.H. Nair, G.A. Keck et H.F. Smyth, Jr. 1956. The toxicity of butyl cellosolve solvent, *Arch. Ind. Health* 14: 114-131.

Chapin, R.E. et R.A. Sloane. 1997. Reproductive assessment by continuous breeding: evolving study design and summaries of ninety studies, *Environ. Health Perspect.* 105 (suppl. 1): 199-395.

Cheever, K.L., H.B. Plotnick, D.E. Richards et W.W. Weigel. 1984. Metabolism and excretion of 2-ethoxyethanol in the adult male rat, *Environ. Health Perspect.* 57: 241-248.

Chester, A., J. Hull et F. Andrew. 1986. Lack of teratogenic effect after ethylene glycol monoethyl ether (EGEE) in rats via drinking water, *Teratology* 33: 57C (résumé P24).

Chia, S.-E., S.-C. Foo, N.Y. Khoo et J. Jeyaratnam. 1997. Menstrual patterns of workers exposed to low levels of 2-ethoxyethylacetate (EGEEA), *Am. J. Ind. Med.* 31: 148-152.

Chung, W.-G., I.-J. Yu, C.-S. Park, K.-H. Lee, H.-K. Roh et Y.-N. Cha. 1999. Decreased formation of ethoxyacetic acid from ethylene glycol monoethyl ether and reduced atrophy of testes in male rats upon combined administration with toluene and xylene, *Toxicol. Lett.* 104: 143-150.

Churchman, G.J. et C.M. Burke. 1991. Properties of subsoils in relation to various measures of surface area and water content, *J. Soil Sci.* 42: 463-478.

Clayton, G.D. et F.E. Clayton (éd.). 1982. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 3e édition révisée, Wiley-Interscience, New York (N.Y.).

Commission consultative d'experts auprès des ministres. 1995. *Rapport de la Commission consultative d'experts auprès des ministres sur la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire dans le cadre de la* Loi canadienne sur la protection de l'environnement *(LCPE)*, Gouvernement du Canada, Ottawa (Ont.), 26 p.

Conor Pacific Environmental Technologies. 1998. *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Rapport préparé à contrat pour Santé Canada (projet n° 741-6705).

Correa, A., R.H. Gray, R. Cohen, N. Rothman, F. Shah, H. Shah, H. Seacat et M. Corn. 1996. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility, *Am. J. Epidemiol.* 143(7): 707-717.

Cotteret, J. 1995. *Composition de teinture d'oxydation des fibres kératiniques comprenant un para-aminophénol, un méta-aminophénol et une para-phénylènediamine et/ou une bis-phénylalkylènediamine*. Office européen des brevets, Paris (France) (demande de brevet européen 634163).

Cullen, M.R., T. Rado, J.A. Waldron, J. Sparer et L.S. Welch. 1983. Bone marrow injury in lithographers exposed to glycol ethers and organic solvents used in multicolor offset and ultraviolet curing printing processes, *Arch. Environ. Health* 38: 347-354.

Daughtrey, W.C., D.P. Ward, S.C. Lewis et D.R. Peterson. 1984. Acute toxicity of dermally applied 2-ethoxyethanol, *Toxicologist* 4: 180 (résumé 717).

Davis, E.M., E.C. Sullivan et T.D. Downs. 1989. Determination of Cellosolve and Chlorex concentrations inhibitory to industrial waste stabilization pond treatment efficiencies, *Water Sci. Technol.* 21: 1833-1836.

De Bortoli, M., H. Knöppel, E. Pecchio, A. Peil, L. Rogora, H. Schauenburg, H. Schlitt et H. Vissers. 1986. Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in northern Italy, *Environ. Int.* 12: 343-350.

DHM (Direction de l'hygiène du milieu). 1998. *Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada*, Ottawa (Ont.), mars 1998 (ébauche).

DMER (Don Mackay Environmental Research) et AEL (Angus Environmental Limited). 1996. *Pathways analysis using fugacity modelling of 2-ethoxyethanol for the second Priority Substances List*. Rapport préparé pour la Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, par DMER de Peterborough (Ont.) et AEL de Don Mills (Ont.), mars 1996.

Doe, J.E. 1984. Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies, *Environ. Health Perspect.* 57: 33-41.

Eastin, W. 2000. Communication personnelle. Lettre datée du 27 avril 2000, Information Systems and Central Files, National Toxicology Program, Research Triangle Park (N.C.).

ECETOC (Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne). 1995. *The toxicology of glycol ethers and its relevance to man*, Bruxelles (Belgique), 350 p. (rapport technique ECETOC n° 64).

Elias, Z., M.C. Daniere, A.M. Marande, O. Poirot, F. Terzetti et O. Schneider. 1996. Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: results of different short-term tests, *Occup. Hyg.* 2: 187-212.

Environnement Canada. 1997a. *Évaluations environnementales des substances d'intérêt prioritaire conformément à la* Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Guide version 1.0 – mars 1997, Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qc) (EPS 2/CC/3F).

Environnement Canada. 1997b. *Results of the CEPA Section 16 Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate*, Section de l'utilisation des produits, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qc).

Environnement Canada. 1997c. Avis concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le phtalate de di(2-éthylhexyle), *Gazette du Canada*, partie I, 15 février 1997, p. 366-368.

Environnement Canada. 1999. Loi canadienne sur la protection de l'environnement — *Priority Substances List supporting document for the environmental assessment of 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol*, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qc).

Flick, E.W. 1986. *Household and automotive cleaners and polishes*, 3e édition, Noyes Publications, Park Ridge (N. J.).

Flick, E.W. 1994. *Advanced cleaning product formulations*, vol. 2, Noyes Publications, Park Ridge (N. J.).

Foster, P.M.D., D.M. Creasy, J.R. Foster, L.V. Thomas, M.W. Cook et S.D. Gangolli. 1983. Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 69: 385-399.

Foster, P.M.D., S.C. Lloyd et D.M. Blackburn. 1987. Comparison of the *in vivo* and *in vitro* testicular effects produced by methoxy-, ethoxy-, and N-butoxy acetic acids in the rat, *Toxicology* 43: 17-30.

Galloway, S.M., M.J. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C. Cannon, A.D. Bloom, F. Nakamura, M. Ahmed, S. Duk, J. Rimpo, B.H. Margolin, M.A. Resnick, B. Anderson et E. Zeiger. 1987. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals, *Environ. Mol. Mutagen.* 10 (suppl. 10): 1-175.

General Paint Ltd. 1997. Fiches signalétiques (*material safety data sheets*) des produits portant les codes 79-011, 97-545 et 97-594, publiées sur le site Web www.generalpaint.com/msds, dernière mise à jour : 22 décembre 1997.

Goad, P.T. et J.M. Cranmer. 1984. Gestation period sensitivity of ethylene glycol monoethyl ether in rats, *Toxicologist* 4: 87 (résumé 345).

Gray, R.H., A. Correa, R. Hakim, R. Cohen, M. Corn, R. Shah, N. Rothman, W. Hou et H. Secat. 1996. Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers, *Occup. Hyg.* 2: 331-338.

Groeseneken, D., H. Veulemans et R. Masschelein. 1986. Respiratory uptake and elimination of ethylene glycol monoethyl ether after experimental human exposure, *Br. J. Ind. Med.* 43: 544-549.

Groeseneken, D., H. Veulemans, R. Masschelein et E. Van Vlem. 1987. Pulmonary absorption and elimination of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man, *Br. J. Ind. Med.* 44: 309-316.

Groeseneken, D., H. Veulemans, R. Masschelein et E. Van Vlem. 1988. Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether, *Toxicol. Lett.* 41: 57-68.

Guesten, H., W.G. Filby et S. Schoof. 1981. Prediction of hydroxyl radical reaction rates with organic compounds in the gas phase, *Atmos. Environ.* 15: 1763-1765.

Gulati, D.K., L.H. Barnes, S. Russell et K.B. Poonacha. 1985. *Ethylene glycol monoethyl ether acetate. Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in drinking water*, NTP, 1-51, 75-76, 80, 84, 89-101, 317-320, 327, National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences [cité dans ECETOC, 1995].

Guzzie, P.J., R.S. Slesinski, W.C. Hengler et T.R. Tyler. 1986. Assessment of 2-ethoxyethanol for genotoxicity using a battery of *in vitro* and *in vivo* test systems, *Environ. Mutagen.* 8 (suppl. 6): 33 (résumé 86).

Ha, M.-C., S. Cordier, B. Dananche, A. Bergeret, L. Mandereau et F. Bruno. 1996. Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a European collaborative case–control study, *Occup. Hyg.* 2: 417-421.

Hansch, C., A. Leo et D. Hoekman. 1995. *Exploring QSAR, Hydrophobic, electronic, and steric constants*, ACS Professional Reference Book, American Chemical Society, Washington (D.C.).

Harada, T. et Y. Nagashima. 1975. Utilization of alkyl ether compounds by soil bacteria, *J. Ferment. Technol.* 53: 218-222.

Hardin, B.D., R.W. Niemeier, R.J. Smith, M.H. Kuczuk, P.R. Mathinos et T.F. Weaver. 1982. Teratogenicity of 2-ethoxyethanol by dermal application, *Drug Chem. Toxicol.* 5: 277-294.

Hardin, B.D., P.T. Goad et J.R. Burg. 1984. Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats, *Environ. Health Perspect.* 57: 69-74.

Hermens, J., H. Canton, P. Janssen et R. DeJong. 1984. Quantitative structure–activity relationships and toxicity studies of mixtures of chemicals with anaesthetic potency: acute lethal and sublethal toxicity to *Daphnia magna, Aquat. Toxicol.* 5: 143-154.

Hoflack, J.C., L. Lambolez, Z. Elias et P. Vasseur. 1995. Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in *Salmonella typhimurium* his^-, *Mutat. Res.* 341: 281-287.

Houchens, D.P., A.A. Ovejera et R.W. Niemeier. 1984. Effects of ethylene glycol monomethyl (EGME) and monoethyl (EGEE) ethers on the immunocompetence of allogeneic and syngeneic mice bearing L1210 mouse leukemia, *Environ. Health Perspect.* 57: 113-118.

Howard, P.H., R.S. Boethling, W.F. Jarvis, W.M. Meylan et E.M. Michalenko. 1991. *Handbook of environmental degradation rates*, Lewis Publishers, Chelsea (Mich.).

Hüls AG. 1989. Rapport n° AM-89/22, Hüls AG, Marl [cité dans ECETOC, 1995].

Hurtt, M.E. et H. Zenick. 1986. Decreasing epididymal sperm reserves enhances the detection of ethoxyethanol-induced spermatotoxicity, *Fundam. Appl. Toxicol.* 7: 348-353.

INRP (Inventaire national des rejets de polluants). 1998. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement,* Environnement Canada, Ottawa (Ontario), site Web : <http://www.ec.gc.ca/pdb/inrp/>.

INRP (Inventaire national des rejets de polluants). 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement,* Environnement Canada, Ottawa (Ontario), site Web : <http://www.ec.gc.ca/pdb/inrp/>.

Johanson, G. et U. Rick. 1996. Use and use patterns of glycol ethers in Sweden, *Occup. Hyg.* 2: 105-110.

Joshi, S.B., M.C. Dodge et J.J. Bufalini. 1982. Reactivities of selected organic compounds and contamination effects, *Atmos. Environ.* 16: 1301-1310.

Kane, D.M. 1993. *Evaluation of ChemCAN2 — a fugacity-based multimedia exposure model used to predict the environmental fate of organic chemicals in Canada*, rapport préliminaire, 14 janvier 1993, 28 p.

Kawai, F. 1995. Bacterial degradation of glycol ethers, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 44: 532-538.

Kennah II, H.E., S. Hignet, P.E. Laux, J.D. Dorko et C.S. Barrow. 1989. An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness, *Fundam. Appl. Toxicol.* 12: 258-268.

Kim, Y., N. Lee, T. Sakai, K.-S. Kim, J.S. Yang, S. Park, C.R. Lee, H.-K. Cheong et Y. Moon. 1999. Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible haematological effects on shipyard painters, *Occup. Environ. Med.* 56: 378-382.

Krasavage, W.J. et C.J. Terhaar. 1981. *Comparative toxicity of nine glycol ethers: I. Acute oral LD_{50} and II. Acute dermal LD_{50}. EPA/OTS.* 1992. Initial submission: letter from Eastman Kodak Co. to U.S. Environmental Protection Agency regarding toxicity studies of nine glycol ethers with attachments and cover letter dated 092892 (Doc n° 88-920008915; NTIS/OTS0570960).

Krasavage, W.J. et M.S. Vlaovic. 1982. *Comparative toxicity of nine glycol ethers: III. Six weeks repeated dose study. EPA/OTS.* 1992. Initial submission: letter from Eastman Kodak Co. to U.S. Environmental Protection Agency regarding toxicity studies of nine glycol ethers with attachments and cover letter dated 092892 (Doc n° 88-920008915; NTIS/OTS0570960).

Laug, E.P., H.O. Calvery, H.J. Morris et G. Woodard. 1939. The toxicology of some glycols and derivatives, *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 21: 173-201.

Lyman, W.J., W.F. Reehl et D.H. Rosenblatt. 1982. *Handbook on chemical property estimation methods. Environmental behavior of organic compounds*, McGraw-Hill, New York (N.Y.)

Meek, M.E., R. Newhook, R.G. Liteplo et V.C. Armstrong. 1994. Approach to assessment of risk to human health for Priority Substances under the *Canadian Environmental Protection Act*, *Environ. Carcinogen. Ecotoxicol. Rev.* C12(2): 105-134.

MEEO (ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario). 1994. *Windsor Air Quality Study: TAGA 6000 survey results*, Windsor Air Quality Committee, Imprimeur de la Reine pour l'Ontario (PIBS 3152E; ISBN 0-7778-2831-6, automne 1994).

Melnick, R.L. 1984. Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fischer 344/N rats and B6C3F$_1$ mice, *Environ. Health Perspect.* 57: 147-155.

Morrissey, R.E., J.C. Lamb IV, R.W. Morris, R.E. Chapin, D.K. Gulati et J.J. Heindel. 1989. Results and evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice, *Fundam. Appl. Toxicol.* 13: 747-777.

Myhr, B.C., L.R. Bowers et W.J. Caspary. 1986. Results from the testing of coded chemicals in the L5178Y TK$^{+/-}$ mouse lymphoma mutagenesis assay, *Environ. Mutagen.* 8: 58 (résumé 154).

Nagano, K., E. Nakayama, M. Koyano, H. Oobayashi, H. Adachi et T. Yamada. 1979. [Atrophie testiculaire chez les souris provoquée par les éthers d'éthylèneglycol et de monoalkyle], *Jpn. J. Ind. Health* 21: 29-35 (en japonais, résumé et tableaux en anglais).

Nagano, K., E. Nakayama, M. Koyano, H. Oobayashi, T. Nishizawa, H. Okuda et K. Yamazaki. 1984. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan, *Environ. Health Perspect.* 57: 75-84.

Nelson, B.K., W.S. Brightwell, J.V. Setzer, B.J. Taylor et R.W. Hornung. 1981. Ethoxyethanol behavioral teratology in rats, *Neurotoxicology* 2: 231-249.

Nelson, B.K., W.S. Brightwell et J.V. Setzer. 1982a. Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats: maternal and behavioral teratogenic effects, *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4: 387-394.

Nelson, B.K., W.S. Brightwell, J.V. Setzer et T.L. O'Donohue. 1982b. Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats: neurochemical effects in the offspring, *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4: 395-401.

Nelson, B.K., J.V. Setzer, W.S. Brightwell, P.R. Mathinos, M.H. Kuczuk, T.E. Weaver et P.T. Goad. 1984. Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats, *Environ. Health Perspect.* 57: 261-271.

NTP (National Toxicology Program). 1993. *NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F$_1$ mice*, U.S. Department of Health and Human Services, 122 p. + annexes (NTP Toxicity Report Series No. 26; publication NIH 93-3349).

OMS (Organisation mondiale de la santé). 1990. *2-Methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates*, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Genève (Suisse), 126 p. (Critères d'hygiène de l'environnement 115).

Ong, T. 1980. Communication interne NIOSH. In : NIOSH, 1983. *Current Intelligence Bulletin* No. 39, NMS/PB 80-155742, 1-22, National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati (Ohio) [cité dans ECETOC, 1995].

Oudiz, D. et H. Zenick. 1986. *In vivo* and *in vitro* evaluations of spermatotoxicity induced by 2-ethoxyethanol treatment, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84: 576-583.

Pozzani, U.C., C.S. Weil et C.P. Carpenter. 1959. The toxicological basis of threshold limit values. 5. The experimental inhalation of vapour mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 20: 364-369 [cité dans ECETOC, 1995].

Ratcliffe, J.M., S.M. Schrader, D.E. Clapp, W.E. Halperin, T.W. Turner et R.W. Hornung. 1989. Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol, *Br. J. Ind. Med.* 46: 399-406.

Riddick, J., W.B. Bunger et T.K. Sakano. 1986. *Organic solvents: physical properties and methods of purification*, 4^e édition, John Wiley and Sons, New York (N.Y.), 1325 p.

Rogozen, M.B., H.E. Rich, M.A. Gutman et D. Grosjean. 1987. *Evaluation of potential toxic air contaminants, Phase I.* State of California Air Resources Board, Sacramento (Calif.), 23 décembre 1987 (rapport final, contrat A4-131-32).

Sabljic, A. 1984. Prediction of the nature and strength of soil sorption of organic pollutants by molecular topology, *J. Agric. Food Chem.* 32: 243-246.

Santé Canada. 1994. Loi canadienne sur la protection de l'environnement — *Évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire*, Groupe Communication Canada, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1998a. Communication personnelle sur les éthers glycoliques présents dans les pesticides, de V. Bergeron, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1998b. Communication personnelle sur les éthers glycoliques présents dans les produits de consommation, de P. Chowhan, Bureau de la sécurité des produits, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1998c. Communication personnelle sur les éthers glycoliques présents dans les produits thérapeutiques, de S. Kealy, Direction des produits thérapeutiques, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1998d. Communication personnelle sur les éthers glycoliques présents dans les produits cosmétiques, de C. Denman, Bureau de la sécurité des produits, Direction générale de la protection de la santé, Ottawa (Ont.).

Schenker, M.B. 1996. Reproductive health effects of glycol ether exposure in the semiconductor industry, *Occup. Hyg.* 2: 367-372.

Schenker, M.B., E.B. Gold, J.J. Beaumont, B. Eskenazi, S.K. Hammond, B.L. Lasley, S.A. McCurdy, S.J. Samuels, C.L. Saiki et S.H. Swan. 1995. Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry, *Am. J. Ind. Med.* 28: 639-659.

Schrader, S.M., T.W. Turner, J.M. Ratcliffe, L.S. Welch et S.D. Simon. 1996. Combining reproductive studies of men exposed to 2-ethoxyethanol to increase statistical power, *Occup. Hyg.* 2: 411-415.

Sheldon, L., H. Zelon, J. Sickles, C. Eaton et T. Hartwell. 1988. *Indoor air quality in public buildings.* Vol. II, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.) (EPA/600/6-88/0096).

Shimizu, H., Y. Suzuki, N. Takemura, S. Goto et H. Matsushita. 1985. Résultats des essais de mutation microbienne pour quarante-trois produits chimiques industriels, *Jpn. J. Ind. Health* 27: 400-419.

Slesinski, R.S., P.J. Guzzie et T.R. Tyler. 1988. Cytotoxicity and genotoxic potential of ethylene glycol monoethyl ether acetate (EGEE.Ac) in a battery of short term test systems, *Environ. Mol. Mutagen* 11 (suppl. 11): 97 (résumé 236).

Smialowicz, R.J., W.C. Williams, M.M. Riddle, D.L. Andrews, R.W. Luebke et C.B. Copeland. 1992. Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats, *Fundam. Appl. Toxicol.* 18: 621-627.

Smyth, H.F., Jr., J. Seaton et L. Fischer. 1941. The single dose toxicity of some glycols and derivatives, *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 23: 259-268.

Stemmler, K., W. Mengon, D.J. Kinnison et J.A. Kerr. 1997. OH radical-initiated oxidation of 2-butoxyethanol under laboratory conditions related to the troposphere: product studies and proposed mechanism, *Environ. Sci. Technol.* 31: 1496-1504.

Stenger, E.G., L. Aeppli, D. Müller, E. Peheim et P. Thomann. 1971. [Toxicologie de l'éther d'éthylèneglycol et de monoéthyle], *Arzneim.-Forsch.* 21: 880-885 (en allemand).

Stott, W.T. et M.J. McKenna. 1985. Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase *in vitro*, *Fundam. Appl. Toxicol.* 5: 399-404.

Swan, S.H. et W. Forest. 1996. Reproductive risks of glycol ethers and other agents used in semiconductor manufacturing, *Occup. Hyg.* 2: 373-385.

Swan, S.H., J.J. Beaumont, S.K. Hammond, J. VonBehren, R.S. Green, M.F. Hallock, S.R. Woskie, C.J. Hines et M.B. Schenker. 1995. Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the semiconductor health study: agent-level analysis, *Am. J. Ind. Med.* 28: 751-769.

Tinston, D.J. 1983a. *Ethylene glycol monoethyl ether (EE): Probe teratogenicity study in rabbits. EPA/OTS.* 1992. Initial submission: ethylene glycol monoethyl ether: probe teratogenicity study in rabbits with cover letter dated 052792 (Doc #88-920003410; NTIS/OTS0540061).

Tinston, D.J. 1983b. *Ethylene glycol monoethyl ether acetate (EEAc). Probe inhalation teratogenicity study in rabbits*, ICI Central Toxicological Laboratory (rapport n° CTL/T/2043) [cité dans ECETOC, 1995].

Truhaut, R., H. Dutertre-Catella, N. Phu-Lich et V.N. Huyen. 1979. Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 51: 117-127.

Tyl, R.W., I.M. Pritts, K.A. France, L.C. Fisher et T.R. Tyler. 1988. Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits, *Fundam. Appl. Toxicol.* 10: 20-39.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1985. *Health and environmental effects profile for 2-ethoxyethanol*, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati (Ohio) (EPA/600/x-85/373; NTIS PB88-174586).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1986. *Health and environmental effects profile for 2-methoxyethanol*, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati (Ohio) (EPA/600/x-87/025; NTIS PB89-119531).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1997. *Exposure factors handbook*, vol. III, *Activity factors*, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, Washington (D.C.), août 1997 (EPA/600/P-95/002Fc).

Van Leeuwen, C.J., P.T.J. Van Der Zandt, T. Aldenberg, H.J.M. Verhaar et J.L.M. Hermens. 1992. Application of QSARs, extrapolation and equilibrium partitioning in aquatic effects assessment. I. Narcotic industrial pollutants, *Environ. Toxicol. Chem.* 11: 267-282.

Versar Inc. 1986. *Standard scenarios for estimating exposure to chemical substances during use of consumer products*, vol. 1. Préparé pour la Exposure Evaluation Division, Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.) (contrat EPA nº 68-02-3968, septembre 1986).

Veulemans, H., O. Steeno, R. Masschelein et D. Groeseneken. 1993. Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case–control study, *Br. J. Ind. Med.* 50: 71-78.

Villalobos-Pietrini, R., S. Gómez-Arroyo, M. Altamirano-Lozano, P. Orozco et P. Ríos. 1989. Cytogenetic effects of some cellosolves, *Rev. Int. Contam. Ambient.* 5: 41-48.

Welch, L.S. et M.R. Cullen. 1988. Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects, *Am. J. Ind. Med.* 14: 527-536.

Welch, L.S., S.M. Schrader, T.W. Turner et M.R. Cullen. 1988. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction, *Am. J. Ind. Med.* 14: 509-526.

Werner, H.W., J.L. Mitchell, J.W. Miller et W.F. von Oettingen. 1943a. The acute toxicity of vapours of several monoalkyl ethers of ethylene glycol, *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25: 157-163.

Werner, H.W., J.L. Mitchell, J.W. Miller et W.F. von Oettingen. 1943b. Effects of repeated exposure of dogs to monoalkyl ethylene glycol ether vapors, *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25: 409-414.

Wier, P.J., S.C. Lewis et K.A. Traul. 1987. A comparison of developmental toxicity evident at term to postnatal growth and survival using ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether and ethanol, *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.* 7: 55-64.

Yasuhara, A., H. Shiraishi, M. Tsuji et T. Okuno. 1981. Analysis of organic substances in highly polluted river water by mass spectrometry, *Environ. Sci. Technol.* 15: 570-573.

Zeiger, E., S. Haworth, K. Mortelmans et W. Speck. 1985. Mutagenicity testing of di-(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in *Salmonella*, *Environ. Mutagen.* 7: 213-232.

Zissu, D. 1995. Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers, *Contact Dermatitis* 32: 74-77.

ANNEXE A : Stratégies de recherche utilisées pour retracer les données utiles

Évaluation sur l'environnement

Les données utiles à l'évaluation du caractère « toxique » du 2-éthoxyéthanol dans l'environnement, au sens de la LCPE, ont été relevées dans des documents de synthèse, des ouvrages de référence publiés ainsi qu'au moyen de recherches en ligne effectuées entre janvier et mai 1996 dans les bases de données suivantes : ASFA (Aquatic Sciences and Fisheries Abstracts, Cambridge Scientific Abstracts; 1990-1996), BIOSIS (Biosciences Information Services; 1990-1996), CAB (Commonwealth Agriculture Bureaux; 1990-1996), CESARS (Chemical Evaluation Search and Retrieval System, ministère de l'Environnement de l'Ontario et Michigan Department of Natural Resources; 1996), CHRIS (Chemical Hazard Release Information System; 1964-1985), Current Contents (Institute for Scientific Information; 1993, 1994, 1995 jusqu'au 15 janvier 1996), ELIAS (Environmental Library Integrated Automated System, bibliothèque d'Environnement Canada, janvier 1996), Enviroline (R.R. Bowker Publishing Co.; novembre 1995 - juin 1996), Environmental Abstracts (1975 - février 1996), Environmental Bibliography (Environmental Studies Institute, International Academy at Santa Barbara; 1990-1996), GEOREF (Geo Reference Information System, American Geological Institute; 1990-1996), HSDB (Hazardous Substances Data Bank, U.S. National Library of Medicine; 1996), Life Sciences (Cambridge Scientific Abstracts; 1990-1996), NTIS (National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce; 1990-1996), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine; 1990-1996), POLTOX (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine; 1990-1995), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, U.S. National Institute for Occupational Safety and Health; 1996), Toxline (U.S. National Library of Medicine; 1990-1996), TRI93 (Toxic Chemical Release Inventory, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances; 1993), USEPA-ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk, U.S. Environmental Protection Agency; jusqu'au 21 décembre 1994), WASTEINFO (Waste Management Information Bureau of the American Energy Agency; 1973 - septembre 1995) et Water Resources Abstracts (U.S. Geological Survey, U.S. Department of the Interior; 1990-1996). On s'est servi de Reveal Alert pour établir un dossier permanent des publications scientifiques courantes traitant des effets potentiels du 2-éthoxyéthanol sur l'environnement. Les données obtenues après le 30 septembre 1999 n'ont pas été prises en considération dans la présente évaluation.

Une enquête a également été menée auprès des industries canadiennes, en vertu de l'article 16 de la LCPE (Environnement Canada, 1997b,c). Les entreprises visées, c'est-à-dire celles dont les activités commerciales utilisent plus de 1 000 kg de 2-éthoxyéthanol, ont été tenues de fournir de l'information sur les usages, les rejets, les concentrations dans l'environnement et les effets du 2-éthoxyéthanol, ainsi que toutes autres données pertinentes disponibles.

Évaluation sur la santé

Outre les études incluses dans la révision préparée par BIBRA Toxicology International, on a trouvé des données récentes en faisant des recherches (à partir d'août 1996), selon le nom chimique ou le numéro CAS du 2-éthoxyéthanol et de l'acétate du 2-éthoxyéthyle, dans les bases de données suivantes : Canadian Research Index, DIALOG (Cancerlit, Environmental Bibliography, Waternet, Water Resources Abstracts, Enviroline, CAB Abstracts, Food Science and Technology Abstracts, Pollution Abstracts et NTIS), Medline, Toxline Plus et TOXNET (CCRIS [Chemical Carcinogenesis Research Information System, U.S. National Cancer Institute], GENE-TOX [Genetic Toxicology, U.S. Environmental Protection Agency] et EMIC [base de données du Environmental Mutagen Information Center, Oak Ridge National Laboratory]). Les données acquises jusqu'à janvier 2000 ont été prises en considération pour la production de la présente ébauche.

En plus de ces bases de données, des fonctionnaires du Bureau de la sécurité des produits et de la Direction des médicaments de Santé Canada, ainsi que de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, ont été contactés afin de recueillir d'autre information utile à la présente évaluation.

Tableau 1 : Émissions de 2-éthoxyéthanol et de son acétate libérées par les produits de consommation

Catégorie de produit	Nombre de produits produisant des émissions détectables[1]	Quantité libérée (µg/g produit)	Source
Produits nettoyants	4 (2-éthoxyéthanol)	ND[2]	Clinical Toxicology of Commercial Products Data Base (CARB, 1991)
Détachants	1 (2-éthoxyéthanol)	ND	Clinical Toxicology of Commercial Products Data Base (CARB, 1991)
Nettoyants pour vitres	2 (2-éthoxyéthanol)	ND	Clinical Toxicology of Commercial Products Data Base (CARB, 1991)
Nettoyants pour tapis/meubles	3 (2-éthoxyéthanol)	ND	Clinical Toxicology of Commercial Products Data Base (CARB, 1991)
Enduits/encres	10 (2-éthoxyéthanol) 4 (acétate de 2-éthoxyéthyle)	ND	Clinical Toxicology of Commercial Products Data Base (CARB, 1991)
Diluants pour revêtements/décapants	6 (2-éthoxyéthanol) 1 (acétate de 2-éthoxyéthyle)	ND	Clinical Toxicology of Commercial Products Data Base (CARB, 1991)
Herbicides et fongicides	1 (2-éthoxyéthanol)	ND	Clinical Toxicology of Commercial Products Data Base (CARB, 1991)
Produits médicaux/produits d'hygiène personnelle	1 (2-éthoxyéthanol)	ND	Clinical Toxicology of Commercial Products Data Base (CARB, 1991)
Adhésifs	3 (2-éthoxyéthanol) 5 (acétate de 2-éthoxyéthyle)	0,1–200 0,1–900	NASA/McDonnell Douglas Materials Testing Data Base (CARB, 1991)
Revêtements	14 (2-éthoxyéthanol) 66 (acétate de 2-éthoxyéthyle)	0,09–450 0,05–1 578	NASA/McDonnell Douglas Materials Testing Data Base (CARB, 1991)
Tissus	1 (2-éthoxyéthanol) 3 (acétate de 2-éthoxyéthyle)	0,23 0,07–0,7	NASA/McDonnell Douglas Materials Testing Data Base (CARB, 1991)
Stylos/encres	6 (2-éthoxyéthanol) 5 (acétate de 2-éhoxyéthyle)	0,1–2 800 0,49–4,3	NASA/McDonnell Douglas Materials Testing Data Base (CARB, 1991)
Mousses/produits de plastique	2 (acétate de 2-éthoxyéthyle)	0,095–0,7	NASA/McDonnell Douglas Materials Testing Data Base (CARB, 1991)

[1] Aucune information sur le nombre de produits testés n'a été fournie dans le deuxième compte rendu sur ces études (CARB, 1991).
[2] nd = non disponible.

Tableau 2 : Estimations (aux limites supérieures) de l'absorption de 2-éthoxyéthanol dans divers groupes d'âge de la population

Voie d'exposition	Estimation (limites supérieures) de l'absorption de 2-éthoxyéthanol par groupe d'âge dans la population en général (µg/kg-m.c. par jour)					
	0-6 mois[1]	7 mois-4 ans[2]	5-11 ans[3]	12-19 ans[4]	20-59 ans[5]	60 ans+[6]
Air ambiant[7]	0,13	0,27	0,21	0,12	0,10	0,09
Air intérieur[8]	0,87	1,87	1,46	0,83	0,71	0,62
Eau potable[9]	0,005[10]	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001
Total	**1,0**	**2,1**	**1,7**	**0,9**	**0,8**	**0,7**

1 D'après un poids de 7,5 kg, une absorption de 0,8 L d'eau par jour et un rythme respiratoire de 2,1 m^3 d'air par jour (DHM, 1998).

2 D'après un poids de 15,5 kg, une absorption de 0,7 L d'eau par jour et un rythme respiratoire de 9,3 m^3 d'air par jour (DHM, 1998).

3 D'après un poids de 31,0 kg, une absorption de 1,1 L d'eau par jour et un rythme respiratoire de 14,5 m^3 d'air par jour (DHM, 1998).

4 D'après un poids de 59,4 kg, une absorption de 1,2 L d'eau par jour et un rythme respiratoire de 15,8 m^3 d'air par jour (DHM, 1998).

5 D'après un poids de 70,9 kg, une absorption de 1,5 L d'eau par jour et d'un rythme respiratoire de 16.2 m^3 d'air par jour (DHM, 1998).

6 D'après un poids de 72,0 kg, une absorption de 1,6 L d'eau par jour et un rythme respiratoire de 14,3 m^3 d'air par jour (DHM, 1998).

7 Basé sur la limite de détection du 2-éthoxyéthanol (3,6 µg/m^3) dans 50 échantillons d'air ambiant prélevés à l'extérieur, au Canada, (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998). On présume que le Canadien moyen passe trois heures par jour à l'extérieur (DHM, 1998).

8 Basé sur la limite de détection du 2-éthoxyéthanol (3,6 µg/m^3) dans 50 échantillons d'air intérieur prélevés dans des maisons du Canada (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998). On présume que le Canadien moyen passe 21 heures par jour à l'intérieur (DHM, 1998).

9 Basé sur la limite de détection du 2-éthoxyéthanol (0,05 µg/L) dans 50 échantillons d'eau potable prélevés dans des maisons du Canada (Conor Pacific Environmental Technologies, 1998).

10 Basé sur l'hypothèse voulant que l'alimentation dans ce groupe d'âge se compose exclusivement de préparations pour nourrissons et que ces derniers ont consommé 800 mL de lait maternisé préparé avec de l'eau du robinet.

Nota : Les données étaient insuffisantes pour estimer l'absorption par le biais du sol ou des aliments.

Tableau 3 : Estimations (aux limites supérieures) de l'absorption de 2-éthoxyéthanol par le biais des produits de consommation, pour un Canadien adulte

Produit de consommation	Hypothèses	Absorption estimative par utilisation (mg/kg-m.c. par utilisation)	Absorption estimative quotidienne moyenne (mg/kg-m.c.)
Vernis à ongles	**Voie cutanée**[1] - basé sur la limite supérieure de la fourchette des concentrations (0,3-1 %) de 2-éthoxyéthanol dans le vernis à ongles (Santé Canada, 1998d) - d'après une quantité type de produit (0,28 g) utilisée à chaque application de vernis à ongles et une fréquence maximale d'utilisation de 0,71 fois par jour (pour les utilisateurs seulement) (U.S. EPA, 1997) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) (0,01) (280 mg) (0,71/jour) (70,9 kg-m.c.)	0,04	0,03
Nettoyant liquide tout usage	**Inhalation**[2] - d'après une concentration maximale de 5 % de 2-éthoxyéthanol dans les nettoyants liquides tout usage (Flick, 1986) - d'après une masse de 35 g par utilisation, une durée d'exposition de 0,47 heure, une pièce d'un volume de 20 m^3, un rythme respiratoire de 1,3 m^3/heure pour un adulte moyen durant une activité de faible intensité, et une fréquence d'utilisation de 360 jours par année (Versar Inc., 1986) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) (0,05) (35 000 mg) (0,47 heure) (1,3 m^3/heure) (360/365 jours) (20 m^3) (70,9 kg-m.c.)	0,8 [concentration estimative dans l'air intérieur de 88 mg/m^3]	0,7

Produit de consommation	Hypothèses	Absorption estimative par utilisation (mg/kg-m.c. par utilisation)	Absorption estimative quotidienne moyenne (mg/kg-m.c.)
	Voie cutanée[1] - d'après une concentration maximale de 5 % de 2-éthoxyéthanol dans les nettoyants liquides tout usage (Flick, 1986) - d'après une fréquence d'utilisation de 360 jours/année, une surface d'exposition de 400 cm^2 (les deux paumes), une densité du produit de 1,19 g/cm^3 et une pellicule d'une épaisseur de $2,1 \times 10^{-3}$ cm sur les mains (Versar Inc., 1986) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) (0,05) (360/365 jours) (400 cm^2) (1,19 g/cm^3) ($2,1 \times 10^{-3}$ cm) (1000 mg/g) (70,9 kg-m.c.)	0,7	0,7
Nettoyant tout usage en pulvérisateur	**Inhalation**[2] - d'après une concentration maximale de 5 % de 2-éthoxyéthanol dans les nettoyants tout usage en pulvérisateur (Flick, 1986) - d'après une masse de 76 g par utilisation, une durée d'exposition de 0,47 heure, une pièce d'un volume de 20 m^3, un rythme respiratoire de 1,3 m^3/heure pour un adulte moyen durant une activité de faible intensité, et une fréquence d'utilisation de 360 jours/année (Versar Inc., 1986) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) (0,05) (360/365 jours) (76 000 mg) (0,47 heure) (1,3 m^3/heure) (20 m^3) (70,9 kg-m.c.)	1,6 [concentration estimative dans l'air intérieur de 190 mg/m^3]	1,6

Produit de consommation	Hypothèses	Absorption estimative par utilisation (mg/kg-m.c. par utilisation)	Absorption estimative quotidienne moyenne (mg/kg-m.c.)
	Voie cutanée[1] - d'après une concentration maximale de 5 % de 2-éthoxyéthanol dans les nettoyants tout usage en pulvérisateur (Flick, 1986) - d'après une fréquence d'utilisation de 360 jours/année, une surface exposée de 400 cm^2 (deux paumes), une densité du produit de 0,88 g/cm^3 et une pellicule d'une épaisseur de $2,1 \times 10^{-3}$ cm sur les mains (Versar Inc., 1986) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) $\frac{(0,05)\ (360/365\ \text{jours})\ (400\ cm^2)\ (0,88\ g/cm^3)\ (2,1 \times 10^{-3}\ cm)\ (1\,000\ mg/g)}{(70,9\ \text{kg-m.c.})}$	0,5	0,5
Cire pour parquets (application à la vadrouille)	**Inhalation**[2] - d'après une concentration maximale de 5 % de 2-éthoxyéthanol dans la cire (Versar Inc., 1986) - d'après une masse de 430 g par utilisation, une durée d'exposition de 0,60 heure, une pièce d'un volume de 20 m^3, un rythme respiratoire de 1,3 m^3/heure pour un adulte moyen durant une activité de faible intensité, et une fréquence d'utilisation de 12 jours/année (Versar Inc., 1986) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) $\frac{(0,05)\ (430\,000\ mg)\ (0,60\ \text{heure})\ (1,3\ m^3/\text{heure})\ (12/365\ \text{jours})}{(20\ m^3)\ (70,9\ \text{kg-m.c.})}$	12 [concentration estimative dans l'air intérieur de 1 075 mg/m^3]	0,4

Produit de consommation	Hypothèses	Absorption estimative par utilisation (mg/kg-m.c. par utilisation)	Absorption estimative quotidienne moyenne (mg/kg-m.c.)
Cire pour parquets (application au chiffon)	**Inhalation**[2] - d'après une concentration maximale de 5 % de 2-éthoxyéthanol dans la cire (Versar Inc., 1986) - d'après une masse de 430 g par utilisation, une durée d'exposition de 0,60 heure, une pièce d'un volume de 20 m^3, un rythme respiratoire de 1,3 m^3/heure pour un adulte moyen durant une activité de faible intensité, et une fréquence d'utilisation de 4 jours/année (Versar Inc., 1986) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) (0,05) (430 000 mg) (0,60 heure) (1,3 m^3/heure) (4/365 jours) (20 m^3) (70,9 kg-m.c.)	12 [concentration estimative dans l'air intérieur de 1 075 mg/m^3]	0,1
	Voie cutanée[1] - d'après une concentration maximale de 5 % de 2-éthoxyéthanol dans la cire (Versar Inc., 1986) - d'après une fréquence d'utilisation de 4 jours/année, une surface exposée de 400 cm^2 (paumes et doigts des deux mains), une densité du produit de 1,017 g/cm^3 et une pellicule d'une épaisseur de 2,1 × 10^{-3} cm sur les mains (Versar Inc., 1986) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) (0,05) (4/365 jours) (400 cm^2) (1,017 g/cm^3) (2,1 × 10^{-3} cm) (1 000 mg/g) (70,9 kg-m.c.)	0,6	0,007

Produit de consommation	Hypothèses	Absorption estimative par utilisation (mg/kg-m.c. par utilisation)	Absorption estimative quotidienne moyenne (mg/kg-m.c.)
Peintures au latex ou à l'huile	**Inhalation**[2] - d'après une concentration maximale de 5 % d'acétate de 2-éthoxyéthyle dans la peinture (General Paint Ltd., 1997) - d'après une masse de 6 130 g par utilisation, une durée d'exposition de 5,5 heures, une pièce d'un volume de 20 m^3, un rythme respiratoire de 1,3 m^3/heure pour un adulte moyen durant une activité de faible intensité, et une fréquence d'utilisation de 7 jours/année (Versar Inc., 1986) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) (0,05) (6 130 g) (5,5 heures) (1,3 m^3/heure) (7/365) (1 000 mg/g) (20 m^3) (70,9 kg-m.c.)	1545 sous forme d'acétate [l'équivalent de 1 053 de 2-éthoxyéthanol] [concentration estimative dans l'air intérieur de 15 325 mg d'acétate de 2-éthoxyéthyle/m^3 ou de 10 452 mg de 2-éthoxyéthanol /m^3]	30 sous forme d'acétate [l'équivalent de 20 de 2-éthoxyéthanol]
	Voie cutanée[1] - d'après une concentration maximale de 5 % d'acétate de 2-éthoxyéthyle dans la peinture (General Paint Ltd., 1997) - d'après une fréquence d'utilisation de 7 jours/année, une surface exposée de 220 cm^2 (10 % de la figure, des mains et des avant-bras), une pellicule d'une épaisseur de 9,81 × 10^{-3} cm sur les mains et une densité du produit de 1 240 mg/cm^3 (Versar Inc., 1986) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) (0,05) (220 cm^2) (9,81 × 10^{-3} cm) (1 240 mg/cm^3) (7/365 jours) (70,9 kg-m.c.)	1,9 sous forme d'acétate [l'équivalent de 1,3 de 2-éthoxyéthanol]	0,04 sous forme d'acétate [l'équivalent de 0,03 de 2-éthoxyéthanol]

Produit de consommation	Hypothèses	Absorption estimative par utilisation (mg/kg-m.c. par utilisation)	Absorption estimative quotidienne moyenne (mg/kg-m.c.)
Diluant pour peintures	**Inhalation**[2] - d'après une concentration maximale de 60 % d'acétate de 2-éthoxyéthyle dans le diluant pour peintures (General Paint Ltd., 1997) - d'après une masse de 5 430 g par utilisation, une durée d'exposition de 0,5 heure, une pièce d'un volume de 125 m^3, un rythme respiratoire de 1,3 m^3/heure pour un adulte moyen durant une activité de faible intensité, et une fréquence d'utilisation de 48 jours par année (Versar Inc., 1986) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte moyen (DHM, 1998) (0,60) (5430 g) (0,5 heure) (1,3 m^3/heure) (48/365 jours) (1 000 mg/g) (125 m^3) (70,9 kg-m.c.)	239 sous forme d'acétate [l'équivalent de 163 de 2-éthoxyéthanol] [concentration estimative dans l'air intérieur de 26 064 mg d'acétate de 2-éthoxyéthyle/ m^3 ou de 17 776 mg de 2-éthoxyéthanol /m^3]	31 sous forme d'acétate [l'équivalent de 21 de 2-éthoxyéthanol]
	Voie cutanée[1] - d'après une concentration maximale de 60 % d'acétate de 2-éthoxyéthyle dans le diluant pour peintures (General Paint Ltd., 1997) - d'après une fréquence d'utilisation de 48 jours/année, une surface exposée de 795 cm^2 (deux mains), une pellicule d'une épaisseur de $3,25 \times 10^{-3}$ cm sur les mains et une densité du produit de 0,80 g/cm^3 (Versar Inc., 1986) - d'après une masse corporelle de 70,9 kg pour un Canadien adulte type (DHM, 1998) (0,60) (48/365 jours) (795 cm^2) ($3,25 \times 10^{-3}$ cm) (0,80 mg/cm^3) (1 000 mg/g) (70,9 kg-m.c.)	17 sous forme d'acétate [l'équivalent de 12 de 2-éthoxyéthanol]	2.3 sous forme d'acétate [l'équivalent de 1,6 de 2-éthoxyéthanol]

[1] Les estimations de l'absorption de 2-éthoxyéthanol par voie cutanée, par le biais des produits de consommation liquides, sont basées sur les hypothèses voulant qu'une partie de la peau vient en contact avec le liquide et que la quantité absorbée est directement proportionnelle à la surface exposée de la peau. On présume également que la totalité de l'ingrédient présent dans le liquide est absorbée par la peau. Les scénarios d'exposition type pour l'absorption, par voie cutanée, des ingrédients contenus dans des produits de consommation liquides (p. ex, Versar Inc., 1986; U.S. EPA, 1997) incluent souvent des recommandations relatives à la surface de la peau et à l'épaisseur de la pellicule qui se forme sur la peau, selon le type de produit et son mode d'utilisation. Dans Versar Inc. (1986), par exemple, les auteurs utilisent une surface de 400 cm^2 pour les deux paumes de mains adultes pour les scénarios sur certains produits de nettoyage liquides et une surface de 220 cm^2 pour la portion (c.-à-d. 10 %) de la figure, des mains et des avant-bras d'un adulte de taille moyenne, susceptible d'être couverte d'éclaboussures de peinture durant l'application de peintures au latex. Il arrive souvent que l'on ne possède pas de données expérimentales sur l'épaisseur de la pellicule qui se forme avec certains types de produits de consommation; ces données sont alors estimées en établissant des analogies avec d'autres substances liquides.

[2] Les estimations de l'absorption par inhalation sont basées sur les hypothèses voulant que l'ingrédient est complètement et instantanément libéré du produit appliqué, que la concentration est homogène dans l'ensemble du volume prévu et qu'il ne se produit aucun échange d'air entre ce volume et les aires adjacentes. Les scénarios sur l'exposition type associée à l'absorption par inhalation d'ingrédients volatils contenus dans les produits de consommation utilisés à l'intérieur (p. ex. Versar Inc., 1986; U.S. EPA, 1997) incluent souvent des recommandations basées sur le volume d'une pièce représentative des pièces de la maison dans lesquelles les produits en question sont habituellement utilisés. Dans Versar Inc. (1986), par exemple, on utilise un volume de 20 m^3 pour les tâches nécessitant l'utilisation de nettoyants tout usage (liquides ou en pulvérisateur) et de peintures, alors qu'un volume plus grand (125 m^3) est recommandé pour l'usage de diluants pour peinture, car on présume que le nettoyage se fait généralement dans le sous-sol plutôt que dans une pièce de la maison.

ÉBAUCHE POUR
COMMENTAIRES DU PUBLIC

DRAFT FOR
PUBLIC COMMENTS

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE

RAPPORT D'ÉVALUATION

2-BUTOXYÉTHANOL

Environnement Canada
Santé Canada

Août 2000

TABLE DES MATIÈRES

Synopsis **6**
2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 ..... **13**
2.1 Identité et propriétés physico-chimiques 13
2.2 Caractérisation de la pénétration du 2-butoxyéthanol dans l'environnement 13
2.2.1 Production, importation et utilisations 13
2.2.2 Sources et rejets 14
2.2.2.1 Sources naturelles 14
2.2.2.2 Sources anthropiques 14
2.3 Caractérisation de l'exposition 15
2.3.1 Devenir dans l'environnement 15
2.3.1.1 Air 15
2.3.1.2 Eau 15
2.3.1.3 Sols 15
2.3.1.4 Biote 16
2.3.1.5 Distribution dans l'environnement 16
2.3.2 Concentrations dans l'environnement 16
2.3.2.1 Étude de l'exposition par plusieurs milieux 16
2.3.2.2 Air ambiant 17
2.3.2.3 Air intérieur 17
2.3.2.4 Eaux de surface 18
2.3.2.5 Eaux souterraines 18
2.3.2.6 Eau potable 18
2.3.2.7 Sols 18
2.3.2.8 Aliments 18
2.3.2.9 Produits de consommation 18
2.3.2.10 Modélisation de la fugacité 19
2.4 Caractérisation des effets 20
2.4.1 Écotoxicologie 20
2.4.1.1 Organismes terrestres 20
2.4.2 Organismes aquatiques 20
2.4.2 Effets atmosphériques non biotiques 20
2.4.3 Animaux de laboratoire et essais in vitro 22
2.4.3.1 Cinétique et métabolisme 22
2.4.3.2 Toxicité aiguë 22
2.4.3.3 Toxicité à court terme 23
2.4.3.4 Toxicité subchronique 24
2.4.3.4.1 Ingestion 24

2.4.3.4.2 Inhalation....25
2.4.3.4.3 Applications cutanées....26
2.4.3.5 Toxicité chronique et cancérogénicité....26
2.4.3.6 Génotoxicité....28
2.4.3.7 Toxicité pour le développement et la reproduction....29
2.4.3.8 Immunotoxicité....30
2.4.3.9 Neurotoxicité....30
2.4.3.10 Études de l'hémolyse *in vitro*....30
2.4.3.11 Mode d'action des effets hématologiques....32
2.4.3.11.1 Toxicocinétique....32
2.4.3.11.2 Toxicodynamique....34
2.4.4 Humains....34
3.0 ÉVALUATION PROPOSÉE DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999....35
3.1 LCPE 1999, 64*a*) : Environnement....35
3.1.1 Paramètres de l'évaluation....35
3.1.2 Évaluation du risque pour l'environnement....35
3.1.2.1 Organismes terrestres....35
3.1.2.1.1 Faune....35
3.1.2.1.2 Organismes du sol....36
3.1.2.2 Organismes aquatiques....37
3.1.2.3 Discussion de l'incertitude....37
3.2 LCPE 1999, 64*b*) : Environnement essentiel à la vie....38
3.3 LCPE 1999, 64*c*) : Santé humaine....39
3.3.1 Estimation de l'exposition possible chez les humains....39
3.3.2 Caractérisation du risque pour la santé humaine....41
3.3.2.1 Effets hématologiques....41
3.3.2.2 Autres effets non néoplasiques....43
3.3.2.3 Cancérogénicité et génotoxicité....44
3.3.3 Analyses de la relation entre l'exposition et la réponse....45
3.3.3.1 Effets hématologiques....47
3.3.3.2 Autres effets (non hématologiques)....52
3.3.4 Caractérisation du risque....54
3.3.5 Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine....55
3.4 Conclusions proposées....57
3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre)....58
4.0 BIBLIOGRAPHIE....59
ANNEXE A. — Stratégies de recherche utilisées pour relever les données pertinentes....97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effets de la concentration et du temps sur l'hématocrite et la concentration d'hémoglobine plasmatique libre dans le sang de rat mis à incuber en présence d'acide butoxyacétique (ABA) *in vitro* (données tirées de Ghanayem, 1989).....72
Tableau 2 : Effets de la concentration, du temps écoulé et du sexe sur l'hématocrite et la concentration d'hémoglobine plasmatique libre dans le sang humain mis à incuber en présence d'acide butoxyacétique (ABA) *in vitro* (données tirées de Ghanayem, 1989).....72
Tableau 3 : Dose journalière moyenne estimée de 2-butoxyéthanol dans six groupes d'âge de la population.....73
Tableau 4 : Dose journalière raisonnablement la plus pessimiste de 2-butoxyéthanol dans six groupes d'âge de la population.....74
Tableau 5 : Estimations de la limite supérieure de la dose journalière de 2-butoxyéthanol attribuable aux produits de consommation.....75
Tableau 6 : CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des effets hématologiques chez les souris.....85
Tableau 7 : CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des effets hématologiques chez les rats86
Tableau 8 : CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des autres paramètres non hématologiques.....87

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Courbes de la relation exposition-réponse pour les effets hématologiques chez les souris et les rats.....88
Figure 2 : Courbes de la relation exposition-réponse pour les effets non hématologiques chez les souris et les rats.....95

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

ABA	acide 2-butoxyacétique
ACFPC	Association canadienne des fabricants de produits chimiques
ASC	aire sous la courbe
CA	concentration admissible
CAS	*Chemical Abstracts Service*
CD_5	concentration dangereuse pour 5 % de l'espèce expérimentale
CFC	chlorofluorocarbone, chlorofluorocarbure, chlorofluoroalcane
CL_{50}	concentration létale médiane
CMENO	concentration minimale avec effet nocif observé
CMEO	concentration minimale avec effet observé
CR	concentration de référence
CSEO	concentration sans effet observé
DL_{50}	dose létale médiane
K_{co}	coefficient de partage entre le carbone organique et l'eau
K_{oe}	coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
l.i.c.	limite inférieure de confiance
LCPE	Loi canadienne sur la protection de l'environnement
LCPE de1999	Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999
LSIP	Liste des substances d'intérêt prioritaire
NTP	*National Toxicology Program*
PCOP	potentiel de création d'ozone photochimique
PDO	potentiel de destruction de l'ozone
PISC	Programme international sur la sécurité des substances chimiques
PRP	potentiel de réchauffement de la planète
SNC	système nerveux central
VCT	valeur critique de toxicité
VEE	valeur estimée de l'exposition
VESEO	valeur estimée sans effet observé

Synopsis

Le 2-butoxyéthanol est fabriqué industriellement au Canada. On en importe aussi pour le faire entrer dans la composition d'autres préparations, produits de consommation et articles manufacturés ainsi que pour s'en servir comme adjuvant. La plupart des rejets signalés dans l'environnement se font vers l'atmosphère, hormis quelques rejets dans l'eau.

Dans l'atmosphère, le 2-butoxyéthanol réagit avec les radicaux hydroxyles. Sa demi-vie va alors de quelques heures à environ une journée. On s'attend à ce que la plus grande partie du composé demeure en suspension dans l'air, avec quelques transferts vers l'eau et vers le sol. Dans l'eau et le sol, sa biodégradation lui confère une demi-vie estimée de 1 à 4 semaines. Son K_{oe} étant peu élevé, on ne s'attend pas à une bioaccumulation importante. On manque cependant de renseignements sur ses concentrations dans l'environnement, au Canada comme ailleurs.

On a relevé des données sur la toxicité pour les organismes aquatiques, notamment des microorganismes, des invertébrés et des poissons. L'espèce la plus sensible à l'exposition aiguë est la crevette *Palaemonetes pugio*.

Faute de données suffisantes de surveillance de l'environnement, un modèle a servi à estimer l'exposition dans d'autres milieux que l'air. Les concentrations estimées de 2-butoxyéthanol dans l'environnement sont de quelques ordres de grandeur en deçà des seuils des effets nocifs établis pour les organismes sensibles.

Le 2-butoxyéthanol ne participe pas à la destruction de l'ozone stratosphérique et ne contribue pas de façon significative aux changements climatiques ou à la formation d'ozone troposphérique.

D'après les données limitées qu'on a relevées, l'inhalation de 2-butoxyéthanol est une voie importante d'exposition, et l'exposition occasionnée par l'utilisation de produits de consommation qui en contiennent serait considérable. On ne possède pas trouvé de données sur l'apport de la nourriture à l'exposition totale au 2-butoxyéthanol.

Les expériences sur les animaux révèlent que les principaux effets critiques de l'exposition au 2-butoxyéthanol sont des altérations hémolytiques. À partir de concentrations de référence, on a calculé les concentrations admissibles pour ces effets et pour les lésions du préestomac de la souris. Le mode d'action est trop peu connu pour qu'on en écarte la pertinence pour l'être humain. La concentration admissible est la quantité ingérée à laquelle on croit qu'une personne puisse être exposée quotidiennement, sa vie durant, sans subir d'effets nocifs.

Les concentrations de 2-butoxyéthanol dans l'air ambiant au Canada sont inférieures aux concentrations admissibles que l'on estime avoir un effet sur le sang ou le préestomac. Cependant

l'utilisation de produits qui en contiennent pourrait occasionner une exposition dépassant considérablement les concentrations admissibles, selon le peu de données sur les émissions des produits actuellement disponibles au Canada.

Compte tenu des données disponibles, on conclut que le 2-butoxyéthanol ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur sa diversité biologique ni de nature à constituer un danger pour l'environnement essentiel pour la vie. Cependant, le 2-butoxyéthanol est susceptible de pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger pour la vie ou la santé humaines au Canada. En conséquence, il est proposé de le considérer comme « toxique » au sens de l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE 1999).

L'obtention de renseignements supplémentaires sur les intervalles et la distribution des concentrations de 2-butoxyéthanol dans les produits de consommation vendus au Canada et les émissions du composé est considérée comme une priorité évidente en vue de la gestion du risque.

1.0 INTRODUCTION

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE de 1999) exige des ministres fédéraux de l'Environnement et de la Santé qu'ils préparent et publient une liste des substances d'intérêt prioritaire, identifiant les substances chimiques, les groupes de substances chimiques, les effluents et les déchets, qui peuvent être nocifs pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine. La Loi exige également des deux ministres qu'ils évaluent ces substances et qu'ils déterminent si elles sont « toxiques » au sens de l'article 64 de la Loi :

> [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :
> *a*) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique ;
> *b*) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie ;
> *c*) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Les substances dont l'évaluation révèle la toxicité au sens de l'article 64 peuvent être inscrites dans l'annexe I de la Loi, et on peut envisager, à leur égard, d'éventuelles mesures de gestion du risque, par exemple un règlement, des lignes directrices, des plans de prévention de la pollution ou des codes de pratiques, pour en régir le cycle de vie (de la recherche-développement à l'élimination finale en passant par la fabrication, l'utilisation, l'entreposage et le transport).

D'après l'analyse initiale de l'information facilement accessible, les motifs d'évaluation du 2-butoxyéthanol (ainsi que du 2-méthoxyéthanol et du 2-éthoxyéthanol) fournis par la Commission consultative d'experts auprès des ministres sur la deuxième Liste des substances d'intérêt prioritaire (Commission consultative, 1995) étaient les suivants :

> Les sources potentielles d'exposition à ces composés comprennent les rejets de diverses utilisations par l'industrie et le grand public. Ces composés sont largement employés comme solvants dans les peintures et les enduits protecteurs, dans les encres d'imprimerie, dans les solvants et les nettoyants industriels, dans la production de plastifiants, comme dégivrants dans les carburants et les liquides de freins d'automobiles et dans la fabrication des produits électroniques. Les effets de l'exposition comprennent des troubles du système nerveux central, du système sanguin, des reins et du foie chez les humains et les animaux. Il importe d'évaluer la présence de ces substances dans l'environnement canadien, l'exposition à celles-ci et les risques qu'elles présentent pour la santé.

On peut obtenir dans des documents connexes des descriptions des méthodes utilisées pour évaluer les effets des substances d'intérêt prioritaire sur l'environnement et la santé humaine. Un document intitulé « Évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire conformément à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Guide, version 1.0, mars 1997 » (Environnement Canada, 1997a) a été publié pour servir de guide à l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire au Canada. On peut acheter ce document en le commandant des :

Publications sur la protection de l'environnement
Direction générale de l'avancement des technologies environnementales
Environnement Canada
Ottawa (Ontario)
K1A 0H3

On peut également l'obtenir par Internet à l'adresse www.ec.gc.ca/cceb1/fre/psap.htm sous le titre de « Guide technique ». Il est à noter que la démarche ici décrite a été modifiée de façon à tenir compte des récents progrès réalisés en ce qui concerne les méthodes d'évaluation du risque et qui seront mentionnés dans les futures versions du guide de l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire.

La démarche suivie pour évaluer les effets sur la santé humaine est exposée dans la publication de la Direction de l'hygiène du milieu intitulée « *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* -- L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire » (Santé Canada, 1994), qu'on peut obtenir auprès du :

Centre de l'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

ou par les sites Web des publications de la Direction de l'hygiène du milieu (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/dpc.htm). La méthode est également décrite dans un article publié dans le *Journal of Environmental Science and Health - Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* (Meek *et al.*, 1994). À remarquer que la démarche décrite dans cet article a évolué et comporte maintenant des faits récents relativement aux méthodes d'évaluation du risque qui sont décrits sur la page Web de la Division des substances environnementales (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/dpc/contaminants_env/pesip/pesip.htm) et qui seront abordés dans des éditions futures du document sur la méthode d'évaluation des effets sur la santé humaine.

Les stratégies de recherche utilisées pour rassembler les données servant à évaluer la pénétration, le devenir et l'exposition, les effets sur l'environnement (avant octobre 1999) ainsi que l'exposition humaine et les effets sur la santé (avant octobre 1999) sont présentées dans l'annexe A. On a consulté, au besoin, les rapports de synthèse. Cependant chaque étude originale servant à déterminer le caractère toxique du 2-butoxyéthanol au sens de la LCPE de 1999 a été évaluée de façon critique par des chercheurs d'Environnement Canada (pour la pénétration, l'exposition du milieu et les effets) et de Santé Canada (pour l'exposition humaine et les effets sur la santé).

Les sections du Rapport d'évaluation et la documentation complémentaire (Environnement Canada, 1999) qui concernent l'évaluation environnementale du 2-butoxyéthanol ont été rédigées ou révisées par les membres du Groupe-ressource environnemental établi par Environnement Canada pour étayer l'évaluation environnementale :

D. Boersma, Environnement Canada
R. Breton, Environnement Canada
P. Cureton, Environnement Canada
N. Davidson, Environnement Canada
R. Desjardins, Environnement Canada
L. Hamel, *Union Carbide Canada Inc.*
B. Lee, Environnement Canada
S. Lewis, Association canadienne des fabricants de produits chimiques
B. Sebastien, Environnement Canada
K. Taylor, Environnement Canada (responsable de l'évaluation environnementale)

Elles ont aussi été révisées par C. Staples (*Assessment Technologies Inc.*).

Un résumé des données appropriées à l'évaluation du risque pour la santé d'une exposition au 2-butoxyéthanol a été préparé en 1996 par *BIBRA Toxicology International*. Des rapports récents ont aussi fourni des données, notamment ceux qui ont été préparés par le PISC (1998) et l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR, 1998). Des données additionnelles plus récentes ont été relevées dans les banques de données en ligne énumérées à l'annexe A.

Les sections du Rapport d'évaluation et la documentation complémentaire portant sur la santé humaine ont été préparées par les fonctionnaires suivants de Santé Canada :

K. Hughes
M.E. Meek
D. Moir
L. Turner
M. Walker

H. Atkins (Hôpital d'Ottawa, campus général) a été consulté sur la signification biologique des effets hématologiques. A. Renwick (Université de Southampton) a prodigué des conseils sur l'adéquation des données dans l'éventualité du remplacement des termes implicites des coefficients d'incertitude. On s'est également inspiré, à cet égard, de l'atelier du PICS sur l'incertitude et la variabilité dans l'évaluation du risque, tenu à Berlin, en Allemagne, du 9 au 11 mai 2000.

Les commentaires sur l'absence de lacunes, dans les sections de la documentation complémentaire sur les effets sur la santé proviennent d'un compte rendu écrit de membres du groupe des éthers d'éthylèneglycol de l'ACFPC, notamment :

R. Boatman, Eastman Kodak (pour Eastman Chemical)
R. Gingell, Shell Chemical
S. Lewis, Association canadienne des fabricants de produits chimiques
A. Schumann, Dow Chemical
T. Tyler, Union Carbide Corporation

Les commentaires sur la justesse des données, l'absence de lacunes et la solidité des conclusions sur la caractérisation du risque proviennent d'un rapport rédigé par BIBRA International et H. Atkins (Hôpital d'Ottawa, campus général).

La justesse des données, l'absence de lacunes et la solidité des conclusions sur la caractérisation du risque ainsi que les analyses du rapport entre l'exposition et la réponse ont été discutées dans un examen rédigé sur la version finale du Rapport d'évaluation, par :

H. Clewell, K.S. Crump Group, Inc., ICF Kaiser International, Inc.
J. Delic, U.K. Health and Safety Executive
J. Gift, National Center for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency
J. Roycoft, National Institute for Environmental Health Sciences

Les sections du Rapport d'évaluation ayant trait à la santé ont été examinées et approuvées par l'assemblée de la Gestion des risques de la Direction générale de la protection de la santé (Santé Canada).

L'ensemble du Rapport d'évaluation a été révisé et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé Canada.

Le texte du Rapport a été construit de façon à aborder en premier lieu les effets sur l'environnement [qui sont utiles à la détermination du caractère « toxique » de la substance au sens des alinéas 64*a*) et *b*)], puis les effets sur la santé humaine [utiles à la détermination du caractère « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*)].

On peut obtenir un exemplaire du présent Rapport d'évaluation, sur demande, à

L'Informathèque
Environnement Canada
Rez-de-chaussée, Place Vincent-Massey
351, boul. Saint-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou sur Internet à l'adresses suivante :

www.ec.gc.ca/cceb1/fre/public/index_f.html

On peut obtenir la documentation complémentaire inédite qui renferme des renseignements supplémentaires en s'adressant à la :

Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux
Environnement Canada
14^{e} étage, Place Vincent-Massey
351, boul. Saint-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou au

Centre de l'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

2.1 Identité et propriétés physico-chimiques [1]

Le 2-butoxyéthanol (formule brute $C_6H_{14}O_2$; formule semi-développée $CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$; p. m. 118,2; n° CAS 111-76-2) est un liquide incolore, d'une solubilité dans l'eau de 63 500 mg/L à 25 °C. Son log K_{oe} est de 0,84; sa tension de vapeur, de 296 Pa à 25 °C; sa constante (calculée) de la loi d'Henry, de 0,551 Pa·m^3/mole (ASTER, 1996). Dans l'air, 1 ppm = 4,83 mg/m^3.

Synonymes : 2-butoxy-1-éthanol, monobutyléther d'éthylèneglycol; butylglycol; butyl cellosolve.

2.2 Caractérisation de la pénétration du 2-butoxyéthanol dans l'environnement

2.2.1 Production, importation et utilisations

Selon les renseignements déclarés à Environnement Canada par 188 entreprises dans le cadre d'une enquête effectuée en vertu de l'article 16 de la LCPE de 1988, la production canadienne de 2-butoxyéthanol s'établissait à 182,7 t en 1995 et à 235,3 t en 1996. Les importations au Canada s'élevaient à 6,5 kt en 1995 et à 7,2 kt en 1996. Les exportations totalisaient 35,9 t en 1995 et 34,3 t en 1996 (Environnement Canada, 1997b). Statistique Canada (1997) signale des importations de 4,3 kt en 1995 et de 2,2 kt en 1996.

Le 2-butoxyéthanol a été utilisé dans les peintures, les enduits, les encres, les produits nettoyants, les produits à polir, les liquides à freins et les carburéacteurs, et il a été largement utilisé en tant que solvant, intermédiaire chimique et coupleur de solvant dans des mélanges et des préparations à base d'eau (Stemmler *et al.*, 1997). On l'a utilisé comme solvant dans les revêtements de surface (laques en bombe aérosol, laques à séchage rapide, peintures laquées, vernis et peintures au latex) et dans les dissolvants à vernis, comme agent de couplage dans les produits nettoyants pour le métal et pour la maison, et en tant que constituant des herbicides et des fluides hydrauliques de freins (U.S. Department of Health and Human Services, 1990). Il a aussi servi à la dispersion des brouillards glacés (U.S. EPA, 1979).

Selon une enquête effectuée auprès de 188 entreprises en vertu de l'article 16 de la LCPE, 4,4 kt de 2-butoxyéthanol ont été utilisées en 1995 et 5,2 kt en 1996, surtout comme ingrédient dans

---

1. Voir la documentation complémentaire (Environnement Canada, 1999) pour une énumération plus complète des intervalles des valeurs signalées et des critères de sélection des propriétés physico-chimiques.

les préparations de produits chimiques, dans les produits de consommation ou les articles manufacturés, ou comme adjuvant dans la transformation de produits chimiques (Environnement Canada, 1997b).

Le 2-butoxyéthanol se trouve dans près de 73 pesticides enregistrés au Canada, mais dans aucun destiné à être utilisé sur des produits alimentaires. Il est utilisé dans des insecticides domestiques, des aérosols pour animaux de compagnie, des répulsifs pour ours ou chiens, ainsi que dans des pesticides de nettoyage ou de désinfection et pour lutter contre les plantes aquatiques nuisibles (Santé Canada, 1998c).

2.2.2 Sources et rejets

2.2.2.1 Sources naturelles

Rien n'indique que le 2-butoxyéthanol existe à l'état naturel. Aucune réaction connue n'entraîne sa synthèse *in situ* ou celle d'autres éthers glycoliques dans l'atmosphère (Rogozen *et al.*, 1987).

2.2.2.2 Sources anthropiques

Aucun renseignement sur le 2-butoxyéthanol n'était disponible dans l'Inventaire national des rejets de polluants, ce composé n'y ayant été ajouté qu'en 1999.

Selon les données recueillies dans l'enquête effectuée aux termes de l'article 16 de la LCPE, 249 t de 2-butoxyéthanol ont été rejetées dans l'atmosphère au Canada en 1996, 63 t en tant que déchets, 6,5 t dans les décharges et 2 t dans l'eau. (Environnement Canada, 1997b).

L'Association canadienne des fabricants de produits chimiques (1997) a déclaré des émissions de 1,0, 3,0, 2,0 et 1,0 t de 2-butoxyéthanol pour ses membres en 1992, 1993, 1994 et 1995 respectivement, toutes dans l'atmosphère. Les émissions déclarées totalisaient 1,0 t en 1996, 2,0 t en 1997 et 1,0 t en 1998 (Association canadienne des fabricants de produits chimiques, 1999a,b).

En Allemagne, dans les émissions d'un incinérateur de déchets urbains, on a dosé 0,23 µg de 2-butoxyéthanol/m^3 (Jay et Stieglitz, 1995).

Les lixiviats des décharges municipales et des décharges de déchets dangereux peuvent libérer du 2-butoxyéthanol dans la nappe d'eau souterraine (Brown et Donnelly, 1988; Howard, 1993). Les concentrations de 2-butoxyéthanol dans des échantillons d'eau prélevés dans une décharge municipale et une décharge industrielle aux États-Unis variaient de < 0,4 à 84 mg/L (Beihoffer et Ferguson, 1994).

2.3 Caractérisation de l'exposition

2.3.1 Devenir dans l'environnement

2.3.1.1 Air

Dans l'air, le 2-butoxyéthanol devrait se trouver presque entièrement en phase vapeur : il devrait donc réagir en proportion importante avec les radicaux hydroxyles d'origine photochimique. Tuazon *et al.* (1998) signalent que cette réaction a donné, en présence d'oxyde nitrique, les formiates de *n*-butyle, de 2-hydroxyéthyle et de 3-hydroxybutyle, du propanal, un nitrate organique et au moins une molécule hydroxycarbonylée. Stemmler *et al.* (1997) ont irradié des mélanges synthétiques d'air contenant du 2-butoxyéthanol, du nitrite de méthyle et de l'oxyde nitrique, dans un réacteur (sac de Téflon), à température ambiante. Les principaux produits de l'oxydation ont été les formiates de butyle et de 3-hydroxybutyle, le monoformiate d'éthylèneglycol, le butoxyéthanal et le propanal; les produits mineurs ont été le 2-propyl-1,3-dioxolane, le monobutyrate d'éthylèneglycol, le formiate de 2-hydroxybutyle, l'éthanal, le nitrate de propyle et le butanal. Le 2-butoxyéthanol peut disparaître de l'air par précipitation et dilution dans les nuages; cependant, sa courte durée de séjour dans l'air porte à croire que le dépôt humide est peu important (Howard, 1993). Howard *et al.* (1991) ont estimé la demi-vie du 2-butoxyéthanol dans l'air à 3,28–32,8 heures, du fait de sa photo-oxydation.

2.3.1.2 Eau

On estime la demi-vie du 2-butoxyéthanol dans les eaux de surface à 1 à 4 semaines, d'après sa vitesse de biodégradation aérobie (Howard *et al.*, 1991). En vertu des valeurs assez faibles de son log K_{oe} et de sa constante de la loi d'Henry, l'adsorption sur les particules et la volatilisation à partir des eaux de surface ne sont pas réputées influer de façon importante sur son devenir (SIDS, 1996).

À cause de son faible K_{co}, le 2-butoxyéthanol devrait être extrêmement mobile dans le sol en cas de rejet et pourrait se retrouver dans les eaux souterraines (SIDS, 1996). Howard *et al.* (1991) ont établi sa demi-vie dans l'eau souterraine à 2-8 semaines, du fait de sa biodégradation aérobie sans acclimatation.

2.3.1.3 Sols

Howard *et al.* (1991) estiment la demi-vie du 2-butoxyéthanol dans le sol entre 1 et 4 semaines, d'après sa biodégradation aérobie sans acclimatation.

2.3.1.4 Biote

Le coefficient de bioconcentration du 2-butoxyéthanol a été estimé à 2,5 (SRC, 1988). On ne s'attend donc pas à une bioaccumulation importante du composé chez les organismes aquatiques.

2.3.1.5 Distribution dans l'environnement

On a estimé les proportions dans lesquelles se répartit le 2-butoxyéthanol après son rejet dans l'air, l'eau ou le sol, à l'aide d'un modèle de fugacité de niveau III. Les valeurs initiales des paramètres étaient les suivantes : poids moléculaire, 118 g/mole; tension de vapeur, 296 Pa; solubilité dans l'eau, 63 500 mg/L; log K_{oe}, 0,84; constante de la loi d'Henry, 0,551 Pa·m^3/mole; demi-vie[2] dans l'air, 17 h; demi-vie dans l'eau, 550 h; demi-vie dans le sol, 550 h; et demi-vie dans les sédiments, 1 700 h. La modélisation était fondée sur un débit d'émission de 1 000 kg/h, qui, cependant, ne modifie en rien la distribution estimée en pourcentage. Si le 2-butoxyéthanol est rejeté dans l'air, le critère d'équilibre du modèle prévoit qu'il se retrouvera à environ 66 % dans l'air, à près de 20 % dans l'eau et à 14 % dans le sol. S'il est rejeté dans l'eau, il y restera à plus de 99 %. Enfin, libéré dans le sol, il y subsistera à environ 75 %, et près de 25 % se retrouvera dans l'eau.

2.3.2 Concentrations dans l'environnement

Peu de données sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans l'environnement ont été relevées pour le Canada ou pour ailleurs. Une étude a été effectuée afin de déterminer les concentrations de 2-butoxyéthanol dans divers milieux auxquels les humains sont exposés au Canada, notamment l'eau potable, l'air intérieur et l'air extérieur (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). On y reviendra à la section 2.3.2.1. Les paragraphes qui suivent fournissent d'autres précisions sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans divers milieux.

2.3.2.1 Étude de l'exposition par plusieurs milieux

Une étude canadienne a permis de mesurer l'exposition de 50 participants à des composés organiques volatils dans divers milieux au Canada (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). On a choisi au hasard 35 personnes de la région métropolitaine de Toronto, 6 de la circonscription de Queens en Nouvelle-Écosse et 9 d'Edmonton. Pendant 24 heures, on a prélevé des échantillons d'eau potable, de boissons et d'air intérieur, extérieur et individuel auxquels chaque participant était exposé. (À noter que le degré de confiance dans les résultats de cette étude est faible, en raison des carences

2. Pour chaque milieu de l'environnement, DMER et AEL (1996) classent la demi-vie de la substance dans l'intervalle approprié d'une série d'intervalles (<10 h, 10–30 h, 30–100 h, etc.), compte tenu des données disponibles sur sa persistance. La moyenne géométrique des bornes de cet intervalle sert de paramètre d'entrée dans le modèle de fugacité. Par exemple, la demi-vie du 2-butoxyéthanol dans l'air est estimée entre 10 et 30 h. La moyenne géométrique de cet intervalle, 17 h, entre comme paramètre dans le modèle. Pour la persistance, on sélectionne des valeurs prudentes, c'est-à-dire des demi-vies prolongées plutôt qu'écourtées, pour s'assurer de ne pas sous-estimer la persistance.

méthodologiques exposées à la section 3.3.5.) On n'a pas dosé le 2-butoxyéthanol dans des échantillons de nourriture.

Dans 32 % des 50 échantillons d'air extérieur, la concentration de 2-butoxyéthanol excédait la limite de détection (0,84 µg/m³). Les concentrations allaient de l'indécelable à 243 µg/m³ (moyenne[3] : 8,4 µg/m³). On a décelé le composé dans 66 % des 50 échantillons d'air intérieur (limite de détection 0,84 µg/m³). Les concentrations variaient de l'indécelable à 438 µg/m³, (moyenne : 27,5 µg/m³). Enfin 70 % des 50 échantillons d'air individuel excédaient la limite de détection (0,84 µg/m³). Les concentrations variaient de l'indécelable à 275 µg/m³ (moyenne de 31 µg/m³).

On a décelé le 2-butoxyéthanol dans 68 % des 50 échantillons d'eau potable (la limite de détection était de 0,02 µg/L). Les concentrations variaient de l'indécelable à 0,94 µg/L (moyenne de 0,18 µg/L). Le composé a été décelé dans 56 % des 50 échantillons de boissons (limite de détection 6,80 µg/L). Les concentrations mesurées allaient jusqu'à 73,8 µg/L (moyenne : 6,46 µg/L).

2.3.2.2 Air ambiant

Dans l'Étude de la qualité de l'air de Windsor, on a dosé le 2-butoxyéthanol dans 24 échantillons d'air ambiant prélevés aux abords d'un fabricant automobile et dans 7 échantillons du centre-ville de Windsor. On n'a décelé le composé dans aucun des échantillons du centre-ville (limite de détection : 3,3 µg/m³). Des 24 échantillons de l'usine automobile, 16 (67 %) renfermaient plus que la limite de détection (qui variait de 0,65 à 1,3 µg/m³) de 2-butoxyéthanol; la concentration moyenne était de 2,3 µg/m³ (lorsque le 2-butoxyéthanol était indécelable, on a fixé arbitrairement sa concentration dans l'échantillon à la moitié de la limite de détection) et la concentration maximale atteignait 7,3 µg/m³. D'après les auteurs, les peintures et les laques, dont le 2-butoxyéthanol est un solvant, constituaient la source probable de sa présence sous le vent de l'usine (MEEO, 1994).

Dans des échantillons d'air ambiant prélevés à l'étranger entre 1990 et 1993, les concentrations de 2-butoxyéthanol variaient de l'indécelable à 21 milliardièmes (101 µg/m³) [Ciccioli *et al.*, 1993, 1996; Daisey *et al.*, 1994; Brinke, 1995; Shields *et al.*, 1996]. On a aussi pu en déceler de 1,2 à 14 µg/m³ dans l'air de la baie de Terra Nova, en Antarctique (Ciccioli *et al.*, 1996).

2.3.2.3 Air intérieur

Dans des échantillons d'air prélevés dans des maisons d'Italie, les concentrations de 2-butoxyéthanol variaient de l'indécelable (limite de détection non précisée) à 8 µg/m³ (De Bortoli *et al.*, 1986). Dans l'air de divers édifices à bureaux des États-Unis, elles ont atteint 130 µg/m³ (Daisey *et al.*, 1994; Shields *et al.*, 1996).

---

3. Dans tous les échantillons d'air extérieur, d'air intérieur, d'air individuel, d'eau potable et de boissons où l'on n'a pas décelé le 2-butoxyéthanol, on en a arbitrairement fixé la concentration à la moitié de la limite de détection, pour le calcul de la concentration moyenne.

2.3.2.4 Eaux de surface

Des échantillons d'eau prélevés d'une rivière polluée au Japon, en 1980, contenaient de 1,31 à 5,68 mg/L de 2-butoxyéthanol (Yasuhara *et al.*, 1981).

2.3.2.5 Eaux souterraines

On n'a relevé aucune donnée sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans les eaux souterraines, ni au Canada ni ailleurs.

2.3.2.6 Eau potable

Dans 29 échantillons d'eau potable prélevés entre 1989 et 1995 dans quatre localités de l'Ontario, le 2-butoxyéthanol a excédé la limite de détection (non précisée) dans un seul échantillon par localité (c'est-à-dire dans 9 à 17 % des échantillons de chaque localité). La concentration maximale (5,0 µg/L) a été dosée dans un échantillon de Port Dover (MEEO, 1996).

2.3.2.7 Sols

On n'a relevé aucune donnée sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans les sols du Canada ou d'ailleurs.

2.3.2.8 Aliments

On n'a relevé aucune donnée sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans les aliments; toutefois, on l'a décelé, sans le quantifier, dans du papier et du carton servant au conditionnement des aliments au Royaume-Uni (Castle *et al.*, 1997).

2.3.2.9 Produits de consommation

Le 2-butoxyéthanol est utilisé en tant que solvant dans divers produits de consommation tels que les peintures, les diluants à peinture et les produits de nettoyage. Au Canada, aucune réglementation ne limite les concentrations d'éthers glycoliques, y compris le 2-butoxyéthanol, dans les produits de consommation (Santé Canada, 1998a). Les fiches signalétiques sur la sécurité des produits indiquent que le taux de 2-butoxyéthanol peut atteindre 5 % dans les peintures au latex et près de 30 % dans les diluants à peinture (General Paint Ltd., 1997). Parmi les cosmétiques présentement enregistrés pour être vendus au Canada, le 2-butoxyéthanol est un constituant enregistré de 31 produits dans la gamme de 3 à 10 % et de 33 produits dans la gamme de 0,1 % ou moins. Ces produis sont notamment des teintures pour cheveux, des vernis à ongles et leurs dissolvants (Santé Canada, 1998b). [La *Loi sur les aliments*

et drogues exige des fabricants et des importateurs de nouveaux produits cosmétiques qu'ils en notifient la composition à Santé Canada.] Soixante-treize pesticides enregistrés au Canada contiennent du 2-butoxyéthanol (voir la section 2.2.1).

On a signalé jusqu'à 20 % de 2-butoxyéthanol dans divers produits de nettoyage utilisés aux États-Unis (dégraissants, produits à polir et lave-glace [Flick, 1986, 1989]). En Allemagne, selon une autre étude, des peintures dites « peu polluantes » en contenaient jusqu'à 6 % (Plehn, 1990). Les nettoyeurs à vitre de type industriel utilisés en France peuvent en contenir entre 0,9 et 21,2 % (Vincent *et al.*, 1993).

En Ontario récemment, Santé Canada a enquêté sur les émissions de 2-butoxyéthanol de 13 produits de consommation achetés dans la région d'Ottawa (Cao, 1999). Les produits sélectionnés étaient ceux qu'on croyait susceptibles de contenir du composé, d'après d'autres données présentées ici. On a décelé le composé dans les émissions de sept produits, notamment des nettoyeurs, du dissolvant à vernis à ongles et des teintures à cheveux, à des débits pouvant atteindre 1 186 $mg/m^2 \cdot h$.

2.3.2.10 Modélisation de la fugacité

C'est au moyen du modèle ChemCAN, version 4.0, qu'on a estimé les concentrations de 2-butoxyéthanol dans l'environnement. Ce modèle régional de fugacité de niveau III a été mis au point pour évaluer le devenir des produits chimiques dans l'environnement canadien. Il calcule la répartition des produits chimiques dans divers milieux, les vitesses de transport et de transformation ainsi que les concentrations moyennes dans chacune des 24 régions ou écozones du Canada. Le rejet le plus important de 2-butoxyéthanol signalé dernièrement au Canada a été de 249 t, libérées dans l'atmosphère par des usines de la Colombie Britannique, de l'Ontario et du Québec en 1996, selon une enquête effectuée en vertu de l'article 16 de la LCPE (Environnement Canada, 1997b). Afin d'en arriver à une estimation prudente des concentrations dans l'environnement, la modélisation se fondait sur l'hypothèse selon laquelle tout le 2-butoxyéthanol avait été rejeté dans le sud de l'Ontario. La région de la « plaine à forêts mixtes de l'Ontario » a donc été retenue comme base géographique de la modélisation. Le débit d'entrée a été fixé à 28,4 kg de 2-butoxyéthanol à l'heure, entièrement dans l'atmosphère. Les paramètres chimiques d'entrée étaient les suivants : poids moléculaire, 118 g/mole; tension de vapeur, 296 Pa; solubilité dans l'eau, 63 500 mg/L; log K_{oe}, 0,84; constante de la loi d'Henry, 0,551 $Pa \cdot m^3/mole$; demi-vie dans l'air, 17 h; demi-vie dans l'eau, 550 h; demi-vie dans le sol, 550 h; et demi-vie dans les sédiments, 1 700 h. Les paramètres de l'écozone (plaine à forêts mixtes de l'Ontario) étaient les suivants : superficie, 169 000 km^2; proportion en eau, 43,8 %; hauteur moyenne de la colonne d'air, 2 km; profondeur moyenne de l'eau, 20 m; épaisseur moyenne du sol, 10 cm; durée de séjour dans l'air, 1,71 jour; durée de séjour dans l'eau, 618 jours; température ambiante, 7,4 °C.

Le modèle ChemCan, version 4.0, a prédit les concentrations suivantes de 2-butoxyéthanol dans le sud de l'Ontario : 1,267 ng/m^3 dans l'air; $2,36 \times 10^{-4}$ µg/L dans l'eau; $3,34 \times 10^{-3}$ ng/g de poids

sec dans le sol; et $1{,}28 \times 10^{-4}$ ng/g de poids sec dans les sédiments. Les concentrations estimées par ChemCan sont des moyennes pour l'ensemble de la région; les concentrations réelles à proximité des rejets dépasseront donc ces valeurs.

2.4 Caractérisation des effets

2.4.1 Écotoxicologie

2.4.1.1 Organismes terrestres

On ne possède pas d'information sur les effets que le 2-butoxyéthanol pourrait avoir sur la faune. Selon les résultats d'études d'inhalation présentés à la section 2.4.3, les rats et les souris sont les espèces les plus sensibles aux concentrations atmosphériques de 2-butoxyéthanol. Les tests de toxicité subchronique ont révélé chez les femelles de ces rongeurs une altération des paramètres hématologiques, caractéristique de l'anémie hémolytique, à la plus faible concentration, 31 ppm (150 mg/m^3) [NTP, 1998]. On a aussi observé une anémie hémolytique chez des rats exposés à 31,2 ppm (151 mg/m^3) de 2-butoxyéthanol, dans un essai biologique d'une durée de 2 ans (NTP, 1998).

2.4.2 Organismes aquatiques

On a relevé des données sur la toxicité chronique pour les protozoaires, les algues et les poissons. L'organisme le plus sensible est l'algue bleue *Microcystis aeruginosa*, le seuil de toxicité sur 8 jours étant de 35 mg/L (inhibition de la croissance) [Bringmann et Kuehn, 1978]. Des données sur la toxicité aiguë ont été signalées pour les protozoaires, les invertébrés et les poissons. Les organismes les plus sensibles étaient la crevette *Palaemonetes pugio* (CL_{50} après 96 h de 5,4 mg/L) [Biospherics Inc., 1981a], et le choquemort (*Fundulus heteroclitus*) [CL_{50} après 96 h de 6,7 mg/L (Biospherics Inc., 1981b). Ces valeurs sont beaucoup plus basses que celles qui ont été mesurées pour d'autres organismes. En effet, le 3^e rang de la sensibilité appartient à une huître (espèce non précisée) : CL_{50} après 96 h de 89 mg/L (U.S. EPA, 1984). Le poisson le plus sensible a été le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*) [CL_{50} après 96 h de 127 mg/L] (CIBA-GEIGY Corp., 1979), bien que d'autres auteurs rapportent des valeurs beaucoup plus élevées pour cette espèce, comme en fait foi le tableau 11 compilé par Environnement Canada (1999).

2.4.2 Effets atmosphériques non biotiques

On a effectué les calculs les plus pessimistes pour déterminer si le 2-butoxyéthanol participe à la destruction de l'ozone stratosphérique, à la production d'ozone troposphérique ou aux changements climatiques (Bunce, 1996).

Le PDO du 2-butoxyéthanol est de 0, puisqu'il ne s'agit pas d'un composé halogéné.

Son PCOP a été estimé à 70 (par rapport à l'éthène, substance de référence, dont le PCOP est de 100), selon la formule suivante :

$$PCOP = (k_{2\text{-butoxyéthanol}}/k_{\text{éthène}}) \times (M_{\text{éthène}}/M_{2\text{-butoxyéthanol}}) \times 100$$

Où :

- $k_{2\text{-butoxyéthanol}}$ est la constante de la vitesse de réaction du 2-butoxyéthanol avec les radicaux OH [$2{,}5 \times 10^{-11}$ $cm^3/(mole \cdot s)$];
- $k_{\text{éthène}}$ est la constante de la vitesse de réaction de l'éthène avec les radicaux OH [$8{,}5 \times 10^{-12}$ $cm^3/(mole \cdot s)$];
- $M_{\text{éthène}}$ est le poids moléculaire de l'éthène (28,1 g/mole);
- $M_{2\text{-butoxyéthanol}}$ est le poids moléculaire du 2-butoxyéthanol (118 g/mole).

Le PRP du composé a été établi à $3{,}1 \times 10^{-5}$ (comparativement au composé de référence CFC-11, dont le PRP est de 1), selon la formule suivante :

$$PRP = (t_{2\text{-butoxyéthanol}}/t_{CFC\text{-}11}) \times (M_{CFC\text{-}11}/M_{2\text{-butoxyéthanol}}) \times (S_{2\text{-butoxyéthanol}}/S_{CFC\text{-}11})$$

Où :

- $t_{2\text{-butoxyéthanol}}$ est la durée de vie du 2-butoxyéthanol (0,0016 an);
- $t_{CFC\text{-}11}$ est la durée de vie du CFC-11 (60 ans);
- $M_{CFC\text{-}11}$ est le poids moléculaire du CFC-11 (137,5 g/mole);
- $M_{2\text{-butoxyéthanol}}$ est le poids moléculaire du 2-butoxyéthanol (118 g/mole);
- $S_{2\text{-butoxyéthanol}}$ est l'intensité de l'absorption du rayonnement infrarouge par le 2-butoxyéthanol (2 389/cm^2 par atmosphère, par défaut);
- $S_{CFC\text{-}11}$ est l'intensité de l'absorption du rayonnement infrarouge par le CFC-11 (2 389/cm^2 par atmosphère, par défaut).

D'après les résultats, le 2-butoxyéthanol ne participe pas à la destruction de l'ozone stratosphérique, il concourt de manière négligeable aux changements climatiques et il peut contribuer modérément à la formation d'ozone troposphérique. L'importance de ces effets varierait avec la concentration atmosphérique du composé qu'on estime très faible au Canada. On en conclut que le 2-butoxyéthanol contribuerait beaucoup moins à la formation d'ozone que d'autres substances à l'origine du smog, plus abondantes, comme l'éthène, le composé de référence (Bunce, 1996).

2.4.3 *Animaux de laboratoire et essais* in vitro

2.4.3.1 Cinétique et métabolisme

Le 2-butoxyéthanol s'absorbe rapidement par voie orale, par inhalation ou par pénétration cutanée. Il se répand rapidement dans tout le corps, qui l'élimine rapidement, principalement sous forme de métabolites dans l'urine ou de dioxyde de carbone dans l'expiration (ainsi la bioaccumulation est peu probable). Il est principalement métabolisé dans le foie par le truchement des alcool- et des aldéhyde-déshydrogénases en 2-butoxyéthanal et en acide 2-butoxyacétique (l'ABA, principal métabolite, peut-être actif, représentant jusqu'à 75 % de la dose absorbée). L'ABA sera ensuite détoxiqué par conjugaison (du moins avec la glutamine chez les humains, mais peut-être pas chez les rats) ou métabolisé en dioxyde de carbone. D'autres voies métaboliques moins importantes du 2-butoxyéthanol le transforment en métabolites urinaires, notamment des glucuronides et des sulfo conjugués [chez les rats à tout le moins] et l'éthylèneglycol.

Bien qu'on dispose de peu de données, il semble que la forme acétate du 2-butoxyéthanol (l'acétate de 2-butoxyéthyle) s'hydrolyserait rapidement en 2-butoxyéthanol par le truchement des estérases dans plusieurs tissus du corps (Johanson, 1988). (C'est pourquoi l'évaluation a englobé les données sur la toxicité de l'acétate de 2-butoxyéthyle.)

2.4.3.2 Toxicité aiguë

D'après les différentes valeurs de la DL_{50} et de la CL_{50}, on évalue de faible à modérée la toxicité du 2-butoxyéthanol et de son acétate sur les animaux de laboratoire, à l'issue d'une exposition aiguë. Chez des animaux ainsi exposés à de faibles doses ou concentrations, on a observé des effets hématologiques ainsi que des effets sur le foie, les reins, les poumons et la rate, certains parmi ces derniers pouvant découler de l'hématotoxicité. À titre d'exemple, on a observé des modifications des paramètres hématologiques, caractéristiques de l'anémie hémolytique, chez des rats ayant ingéré une dose unique d'à peine 125 mg/kg d'animal, tandis qu'on a remarqué une hémoglobinurie chez de vieux rats gavés à la dose de 32 mg/kg (Ghanayem *et al.*, 1987). Une exposition de 4 heures à des concentrations atmosphériques de 62 ppm (299 mg/m^3) a conduit à une augmentation de la fragilité osmotique des érythrocytes (Carpenter *et al.*, 1956), tandis qu'une exposition cutanée de 6 heures à 260 mg/kg a provoqué l'hémolyse chez le rat (Bartnik *et al.*, 1987). Ghanayem *et al.* (1992) et Sivarao et Mehendale (1995) ont montré que la résilience des cellules sanguines à l'hémolyse provoquée par exposition au 2-butoxyéthanol diminuait avec l'âge des cellules; des rats qu'on avait préalablement saignés plusieurs jours avant de leur administrer oralement une dose unique s'en sont mieux tirés que les rats non saignés.

On considère le 2-butoxyéthanol et son acétate comme légèrement à fortement irritants pour la peau et les yeux, la gravité de la réaction augmentant avec la durée de l'exposition (Carpenter et Smyth,

1946; Smyth *et al.*, 1962; Truhaut *et al.*, 1979; Union Carbide, 1980; Jacobs *et al.*, 1989; Kennah *et al.*, 1989; Rohm et Haas, 1989; Jacobs, 1992; Zissu, 1995).

2.4.3.3 Toxicité à court terme

Les effets hématologiques semblent témoigner de la plus grande sensibilité chez les animaux de laboratoire exposés à court terme au 2-butoxyéthanol, que ce soit par inhalation, par ingestion ou par contact cutané. Les rats se sont révélés plus sensibles que les souris ou les lapins. Plusieurs chercheurs ont signalé que des rats soumis à une exposition répétée au 2-butoxyéthanol pendant 2 à 65 jours présentaient des signes hématologiques caractéristiques de l'hémolyse (notamment réduction du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite) [Grant *et al.*, 1985; Krasavage, 1986; NTP, 1989; Dieter *et al.*, 1990; Ghanayem *et al.*, 1992]. Dans la plupart des études où l'on a mesuré les paramètres hématologiques, ces effets ont été relevés à toutes les doses administrées par gavage ou par l'eau potable (p. ex., ≥ 100 mg/kg de m.c./j); une seule étude a déterminé une CSEO quotidienne de 30 mg/kg de m.c. chez des rats exposés 3 jours seulement (cette étude visait avant tout à examiner la toxicité pour le développement) [NTP, 1989]. Dans plusieurs de ces études de courte durée sur les rats, les changements hématologiques semblent réversibles lorsqu'on met fin à l'exposition (Grant *et al.*, 1985; NTP, 1989; Ghanayem *et al.*, 1992), alors que dans d'autres, l'atténuation de la gravité des effets chez les rats exposés à maintes reprises au 2-butoxyéthanol semble révéler la tolérance ou l'autoprotection (Ghanayem *et al.*, 1992; Sivarao et Mehendale, 1995). En général, la souris subit moins d'effets hématologiques que le rat. Par suite de l'ingestion de doses quotidiennes de 500 mg/kg de m.c., le seul effet observé chez la souris était une diminution du nombre de globules rouges (Nagano *et al.*, 1979, 1984).

On a observé que d'autres organes du rat, notamment la rate, le foie et les reins, étaient affectés par une exposition au 2-butoxyéthanol, quoique à des doses ou à des concentrations supérieures à celles qui peuvent altérer les paramètres hématologiques. Par exemple, deux études ont révélé des variations du poids relatif des organes, chez des rats auxquels on avait administré des doses orales quotidiennes de 100 mg/kg de m.c. ou plus pendant 3 jours (NTP, 1989) ou de 125 mg/kg de m.c. pendant 12 jours (Ghanayem *et al.*, 1992); cependant, aucun effet sur le poids des organes n'a été observé chez des rats exposés plus longtemps à des doses plus fortes (Dieter *et al.*, 1990; Exon *et al.*, 1991; NTP, 1993). De même, on a observé l'augmentation du poids de la rate et des reins chez des rats exposés par inhalation à 200 ppm (966 mg/m^3) de 2-butoxyéthanol (Tyl *et al.*, 1984). Chez les souris, on a relevé la diminution du poids relatif du thymus après l'administration de doses quotidiennes d'au moins 370 mg/kg de m.c. (NTP, 1993).

Dans des études sur l'inhalation, on a observé des changements hématologiques chez des rats exposés jusqu'à 30 jours à au moins 86 ppm (415 mg/m^3) de 2-butoxyéthanol, mais aucun effet à 50 ppm (242 mg/m^3) ou moins (Carpenter *et al.*, 1956; Dodd *et al.*, 1983; Tyl *et al.*, 1984). Chez des souris exposées au moins 100 ppm (483 mg/m^3), on a observé une augmentation réversible de la fragilité des érythrocytes, et, à partir de 200 ppm (966 mg/m^3), une hémoglobinurie transitoire

(Carpenter *et al.*, 1956). On a aussi constaté des signes d'hémoglobinurie chez des lapins exposés à 200 ppm (966 mg/m^3) de 2-butoxyéthanol ou à 400 ppm d'acétate de 2-butoxyéthyle (2 616 mg/m^3, équivalant à 1 936 mg/m^3 de 2-butoxyéthanol) [Truhaut *et al.*, 1979; Tyl *et al.*, 1984]. Quelques études antérieures avaient aussi révélé une altération des paramètres sanguins chez des chiens et des singes exposés par inhalation, mais pas chez le cobaye (Carpenter *et al.*, 1956). Parmi les effets non hématologiques provoqués par inhalation, on a constaté une augmentation du poids de la rate et des reins chez des rats exposés à 200 ppm (966 mg/m^3) de 2-butoxyéthanol (Tyl *et al.*, 1984) ainsi que des réactions histopathologiques dans les reins de lapins exposés à 400 ppm d'acétate de 2-butoxyéthyle (2 616 mg/m^3, équivalant à 1 936 mg/m^3 de 2-butoxyéthanol) [Truhaut *et al.*, 1979].

Dans une étude antérieure, on a aussi observé l'altération des paramètres sanguins chez des lapins exposés à répétition par contact cutané à 180 mg/kg de m.c. ou plus par jour de 2-butoxyéthanol (Union Carbide, 1980).

2.4.3.4 Toxicité subchronique[4]

2.4.3.4.1 Ingestion

Dans la seule étude subchronique sur l'ingestion chez le rat (NTP, 1993), on a observé, à la suite d'une exposition de 13 semaines au 2-butoxyéthanol dans l'eau potable, une anémie hémolytique régénératrice, caractérisée par la réduction du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite et par l'augmentation du volume cellulaire moyen, de la teneur en hémoglobine cellulaire moyenne et du nombre de réticulocytes. Chez les rats F344/N exposés au 2-butoxyéthanol, les femelles ont semblé plus sensibles que les mâles, alors qu'elles ont manifesté des altérations hématologiques à toutes les doses [c'est-à-dire à 750 mg/L d'eau potable, ou 82 mg/kg de m.c./j] tandis que les mâles n'ont subi ces effets qu'à des doses supérieures (soit à 1 500 mg/L ou à 129 mg/kg de m.c./j). Le poids relatif de plusieurs organes a augmenté et, encore, plus particulièrement chez les femelles que chez les mâles. On a observé des altérations histopathologiques du foie, de la rate, de la moelle osseuse et de l'utérus. Des effets sur le foie (altération cytoplasmique, possiblement associée à une induction enzymatique) ont été constatés chez les deux sexes, à toutes les doses. On a établi la CMEO (effets hématologiques et hépatiques) à 750 mg/L, ou respectivement 69 et 82 mg/kg de m.c./j) pour les mâles et les femelles.

Les paramètres hématologiques n'ont pas été examinés dans deux études subchroniques sur l'ingestion chez les souris (Heindel *et al.*, 1990; NTP, 1993). L'effet le plus sensible observé chez des souris B6C3F$_1$ auxquelles on avait administré du 2-butoxyéthanol dans l'eau potable pendant 13 semaines a été l'augmentation du poids relatif des reins affectant les femelles à toutes les expositions [c'est-à-dire à partir de 750 mg/L ou 185 mg/kg de m.c./j]; cet effet n'a cependant été accompagné

4. Dans la présente section, on désigne les concentrations efficaces par CMEO (concentration minimale avec effet observé) ou CSEO (concentration sans effet observé); voir la signification biologique des effets observés à la section 3.3.3.1.

d'aucune altération histopathologique des reins (NTP, 1993). On a aussi noté une perte de poids générale, avec baisse du poids des reins et du foie, mais sans altération histopathologique, chez des souris CD-1 exposées 15 semaines à la dose quotidienne, dans l'eau potable, de 1 300 mg/kg de m.c. Ces effets n'ont pas été remarqués à la dose inférieure de 700 mg/kg (Heindel *et al.*, 1990).

2.4.3.4.2 Inhalation

Selon les résultats d'une étude subchronique sur l'inhalation chez des rats F344/N exposés pendant 14 semaines à des concentrations pouvant atteindre 500 ppm (2 415 mg/m^3) [NTP, 1998], il y aurait eu altération des paramètres hématologiques caractéristiques de l'anémie macrocytaire, normochrome, régénératrice (c'est-à-dire augmentation du volume cellulaire moyen, absence de variation de la teneur moyenne en hémoglobine et augmentation du nombre de réticulocytes). Les femelles ont été plus sensibles que les mâles, réagissant à la concentration minimale (CMEO de 31 ppm [150 mg/m^3]) [CMEO de 125 ppm (604 mg/m^3) chez les mâles pour les mêmes effets]; la CSEO, chez les mâles, a été établie à 62,5 ppm [302 mg/m^3]). Chez les deux sexes, les effets se sont aggravés avec la concentration, sans présenter d'amélioration avec le temps. De plus, chez les femelles exposées aux fortes concentrations, l'incidence des thromboses des vaisseaux sanguins de plusieurs tissus a augmenté, de même que l'infarctus osseux, aboutissement probable d'une grave hémolyse aiguë ou d'une lésion anoxique des cellules endothéliales ayant altéré la circulation sanguine. Parmi les autres effets concordant avec l'anémie régénératrice, observés chez les mâles et les femelles, on compte la prolifération excessive de cellules hématopoïétiques de la rate, l'hémosidérose des cellules hépatiques de Kupffer et l'hyperplasie des tubes du cortex rénal et de la moelle osseuse. Une inflammation ou une hyperplasie du préestomac est aussi survenue chez les rats des deux sexes exposés aux fortes concentrations (250 et 500 ppm [1 208 et 2 415 mg/m^3]), tandis que le poids relatif des reins et du foie a changé à partir de 62,5 ppm (302 mg/m^3), chez les femelles, et de 250 ppm (1 208 mg/m^3), chez les mâles.

Des rates Fischer 344 exposées à 77 ppm (372 mg/m^3) pendant 6 semaines ont présenté des effets hématologiques (légères variations du nombre de globules rouges, de la concentration d'hémoglobine et de l'hémoglobine cellulaire moyenne) [Dodd *et al.*, 1983]; cependant, après 13 semaines d'exposition, ces paramètres étaient généralement revenus aux valeurs des groupes témoins (contrairement aux observations du NTP [1998] pour cette souche de rats). Les mâles ont semblé beaucoup moins sensibles, ne manifestant qu'une faible diminution du nombre de globules rouges après 13 semaines à 77 ppm (372 mg/m^3). Aucun signe d'hématotoxicité n'a été observé à 25 ppm (121 mg/m^3), valeur retenue comme CSEO. Aucune altération histopathologique ou de chimie clinique n'a été relevée chez les rats exposés (Dodd *et al.*, 1983). Par contre, on a signalé des néphrites des tubes rénaux chez des rats Wistar (principalement les mâles) exposés 10 mois à 100 ppm d'acétate de 2-butoxyéthyle (654 mg/m^3, équivalant à 484 mg de 2-butoxyéthanol/m^3), bien qu'aucun effet hématologique n'ait été observé (d'après une fourchette étroite de paramètres) [Truhaut *et al.*, 1979].

L'altération des paramètres hématologiques, caractéristique de l'anémie hémolytique (hémoglobine, hématocrite et nombre d'érythrocytes), s'est aussi révélée l'effet le plus sensible chez les souris $B6C3F_1$ après 13 semaines d'exposition (NTP, 1998). Toutefois, cette anémie a été considérée comme normocytique, normochrome et régénératrice (par rapport à l'anémie macrocytaire observée chez les rats), puisque le 2-butoxyéthanol n'a provoqué aucune variation du volume cellulaire moyen. De plus, l'ampleur des effets porte à croire que l'anémie est moins grave pour les souris que pour les rats, bien que, comme chez ces derniers, les femelles aient été plus sensibles que les mâles (CMEO de 31 ppm [150 mg/m^3] pour les femelles et de 125 ppm [604 mg/m^3] pour les mâles). Comme chez les rats, on a noté des effets compatibles avec l'anémie régénératrice (hémosidérose et augmentation de l'hématopoïèse dans la rate). La fréquence de l'hyperplasie du préestomac a grimpé chez les souris femelles exposées à 125 ppm (604 mg/m^3) ou plus ainsi que chez les mâles exposés à la concentration maximale, 500 ppm (2 415 mg/m^3); cette dernière concentration a par ailleurs provoqué diverses lésions tissulaires chez les femelles, provoquant aussi une mortalité accrue chez les deux sexes.

Chez des souris C3H exposées jusqu'à 90 jours à 100 ppm (483 mg/m^3) de 2-butoxyéthanol, on a observé une augmentation de la fragilité osmotique des érythrocytes, une hémoglobinurie transitoire et une modification pondérale réversible du foie; toutefois, les érythrocytes ont retrouvé leur état normal entre les périodes d'exposition (Carpenter *et al.*, 1956).

Comme chez les rats de la même étude, des lapins exposés 10 mois à 100 ppm d'acétate de 2-butoxyéthyle (654 mg/m^3, équivalant à 484 mg/m^3 de 2-butoxyéthanol) ont manifesté des signes de néphrite tubulaire, bien qu'aucun effet n'ait été mesuré sur les paramètres hématologiques ou d'analyse des urines (Truhaut *et al.*, 1979).

2.4.3.4.3 Applications cutanées

Par suite d'applications cutanées (couvertes) quotidiennes de doses de 2-butoxyéthanol allant jusqu'à 150 mg/kg de m.c. pendant 13 semaines sur des lapins, on n'a observé aucun signe apparent de toxicité ni aucune modification dans le poids ou l'aspect microscopique d'organes non spécifiés, ni aucun effet hématologique (incluant des tests de fragilité osmotique) [CMA, 1983].

2.4.3.5 Toxicité chronique et cancérogénicité[5]

On dispose seulement des résultats d'essais biologiques d'une durée de 2 ans avec des rats et des souris (NTP, 1998). À l'instar des études à court terme, l'exposition chronique à des concentrations de 2-butoxyéthanol égales ou supérieures à 31,2 ppm (151 mg/m^3) a provoqué chez des rats F344/N une anémie hémolytique (macrocytaire et normochrome, caractérisée d'après la diminution de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes, l'augmentation du volume cellulaire moyen et de

5. Dans la présente section, on désigne les concentrations efficaces par CMEO ou CSEO; voir la signification biologique des effets observés à la section 3.3.3.1.

l'hémoglobine cellulaire moyenne, et de l'absence d'effet sur la concentration hémoglobinique cellulaire moyenne). Conformément aux résultats d'études antérieures et aux données toxicocinétiques selon lesquelles les femelles éliminent plus lentement le métabolite actif ABA et que l'isoenzyme correspondante est plus active (voir la section 2.4.3.11), on a, en général, observé des effets hématologiques plus graves chez les femelles que chez les mâles, divers paramètres ayant été altérés à la concentration minimale (31,2 ppm [151 mg/m^3], assimilée à la CMEO), alors que chez les mâles seul le volume cellulaire moyen était affecté. Les effets se sont aggravés avec le degré d'exposition et ils ont duré les 12 mois pendant lesquels on a surveillé les paramètres hématologiques; on n'a remarqué aucune amélioration avec le temps chez les mâles, mais, chez les femelles, il y a eu une légère diminution de l'ampleur des réactions de certains paramètres au bout de 12 mois. On a considéré que l'anémie était régénératrice : augmentation des réticulocytes et des érythrocytes nucléés et diminution du ratio des éléments myéloïdes aux érythroïdes.

L'incidence des phéochromocytomes (bénins pour la plupart : un cas de tumeur maligne) de la glande surrénale a légèrement augmenté chez les rats femelles à la concentration maximale (125 ppm [604 mg/m^3]), laquelle, bien que peu élevée en comparaison des témoins simultanés, dépassait l'incidence observée de cette lésion chez les témoins antérieurs du NTP. Il y a aussi eu une augmentation non statistiquement significative de l'incidence de l'hyperplasie des médullosurrénales chez les femelles, à 125 ppm (604 mg/m^3). Cette augmentation n'a pas été observée chez les mâles. Parmi les autres changements histopathologiques observés chez les rats, on compte l'incidence accrue d'une dégénérescence hyaline minime de l'épithélium olfactif (considérée comme adaptative ou protective plutôt que défavorable), de la pigmentation des cellules hépatiques de Kupffer chez les deux sexes, aux deux concentrations maximales et des fibroses spléniques chez les mâles à 62,5 ppm (302 mg/m^3) et plus. À partir de ces résultats, les responsables du NTP ont conclu à l'absence de preuve d'activité cancérogène chez les rats mâles F344/N et au caractère demeurant douteux de cette preuve pour les femelles de la même souche, puisque la légère augmentation des phéochromocytomes ne pouvait être attribuée avec certitude à l'exposition au 2-butoxyéthanol.

Conformément aux résultats d'études à court terme, les souris B6C3F$_1$ ont été moins sensibles que les rats aux effets hématologiques de l'exposition au 2-butoxyéthanol. Les souris exposées aux deux concentrations maximales (125 et 250 ppm [604 et 1208 mg/m^3]) ont présenté des signes d'anémie (diminutions de l'hématocrite, des concentrations hémoglobiniques et du nombre d'érythrocytes), mais, temporairement chez la femelle, cette anémie pouvait se produire à 62,5 ppm (302 mg/m^3). En général, l'absence de changements cohérents du volume cellulaire moyen et de l'hémoglobine cellulaire moyenne portait à croire à une anémie normocytique normochrome. Bien que l'augmentation du nombre de réticulocytes ait donné lieu à une anémie régénératrice, celle-ci s'est améliorée avec le temps. De plus, contrairement aux observations faites sur les rats, le ratio des éléments myéloïdes aux érythroïdes n'a pas diminué; en fait, il a augmenté chez certains groupes exposés. L'augmentation du nombre de plaquettes chez les souris des deux sexes, à toutes les concentrations, signalait la thrombocytose, et le délai d'apparition variait inversement avec la concentration. Comme chez les rats, les femelles étaient plus sensibles que les mâles, des changements

significatifs dans leurs paramètres hématologiques apparaissant plus tôt et à des concentrations inférieures.

Bien que moins sensibles que les rats à l'hématotoxicité du 2-butoxyéthanol, les souris ont présenté plusieurs effets non néoplasiques et néoplasiques à des concentrations moins élevées, après exposition chronique. Chez les deux sexes, l'incidence (combinée) des papillomes et des carcinomes du préestomac a augmenté, de façon statistiquement significative chez les femelles, à 250 ppm (1 208 mg/m^3) [par rapport aux témoins simultanés et antérieurs] et chez les mâles à 125 et 250 ppm (604 et 1 208 mg/m^3) [par rapport aux témoins antérieurs, mais non pas à ceux de l'étude]. De plus, l'incidence de l'hyperplasie de l'épithélium du préestomac a augmenté de manière significative en fonction de la concentration dans tous les groupes exposés et s'accompagnait, chez les souris femelles, d'une augmentation parallèle de l'incidence des ulcères. La gravité de l'hyperplasie épithéliale chez les femelles a aussi augmenté avec l'exposition (les cotes moyennes de gravité des lésions chez les animaux touchés étaient de 1,8, 2,0, 2,4 et 2,9 à 0, 62,5, 125 et 250 ppm [0, 302, 604 et 1 208 mg/m^3], respectivement).

L'incidence des hémangiosarcomes du foie chez les souris mâles a aussi augmenté avec la concentration (de façon significative à 250 ppm [1 208 mg/m^3]); des hémangiosarcomes ont aussi été détectés dans la moelle osseuse de deux souris exposées à 250 ppm (1 208 mg/m^3) [l'une d'elles en avait aussi un dans la rate; l'autre l'avait au cœur] et d'une autre exposée à 62,5 ppm (302 mg/m^3). On a aussi observé une augmentation significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles à la concentration maximale, incidence qui demeure toutefois à l'intérieur des intervalles observés chez les témoins antérieurs. De plus, l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les souris exposées était moins élevée que chez les témoins, et on n'a pas pu la corréler à l'apparition de lésions prénéoplasiques. Malgré tout, on n'a pas pu écarter le rôle potentiel du 2-butoxyéthanol dans l'apparition de tumeurs malignes du foie, et on a retenu l'exposition comme cause possible. On a aussi noté une hémosidérose mineure des cellules de Kupffer dans le foie des souris exposées, qui ne semblait pas directement corrélée à l'incidence des lésions néoplasiques de cet organe.

L'incidence accrue des hémangiosarcomes du foie (chez les mâles) et des papillomes ou carcinomes des cellules squameuses du préestomac (chez les femelles) permet de conclure qu'il existe des preuves de la cancérogénicité du 2-butoxyéthanol pour les souris B6C3F$_1$ mâles et femelles et que la CMENO causant des effets non néoplasiques (hématotoxicité et lésions du préestomac) était de 62,5 ppm (302 mg/m^3) chez les deux sexes.

2.4.3.6 Génotoxicité

Les résultats disponibles des essais *in vitro* sur la génotoxicité pour des lignées de cellules de mammifères sont plutôt mitigés. Globalement, on soupçonne le 2-butoxyéthanol d'être très faiblement génotoxique *in vitro*, à cause de son effet mutagène au locus *hprt* des cellules pulmonaires de hamsters chinois (Elias *et al.*, 1996) [malgré sa non-mutagénicité aux locus *hprt* ou *gpt* des cellules ovariennes

de hamsters (Union Carbide, 1989; Chiewchanwit et Au, 1995)], et de ses résultats faiblement positifs ou incertains pour la synthèse non programmée d'ADN, l'apparition de micronoyaux et l'aberration ou l'aneuploïdie des divisions mitotiques (Union Carbide, 1989; Elias *et al.*, 1996). Les résultats ont été négatifs pour les aberrations chromosomiques, et ils variaient pour l'échange de chromatides sœurs (Union Carbide, 1989; Villalobos-Pietrini *et al.*, 1989; NTP, 1993, 1998; Elias *et al.*, 1996). Le 2-butoxyéthanol en concentrations élevées a provoqué la transformation cellulaire et a inhibé la communication intercellulaire (Welsch et Stedman, 1984; Kerckaert *et al.*, 1996). À noter cependant, pour l'interprétation de ces données, que peu de ces études ont tenu compte de l'activation métabolique exogène, d'autant plus que le butoxyéthanal et l'ABA, métabolites du 2-butoxyéthanol, sont génotoxiques pour les cellules mammaliennes *in vitro* (Elias *et al.*, 1996), l'aldéhyde étant nettement plus actif que le métabolite principal, l'ABA. Ni le 2-butoxyéthanol ni ses métabolites n'ont provoqué de mutations chez les procaryotes (Kvelland, 1988; Zeiger *et al.*, 1992; NTP, 1993, 1998; Hoflack *et al.*, 1995; Gollapudi *et al.*, 1996).

Dans les quelques études *in vivo* recensées, le 2-butoxyéthanol n'a pas provoqué l'apparition de micronoyaux dans la moelle osseuse de souris ou de rats exposés, par injection intrapéritonéale, jusqu'à la dose de 1 000 mg/kg de m.c. (Elias *et al.*, 1996; NTP, 1998) [résultat significatif, car le système hématopoïétique requiert des doses ingérées ou inhalées beaucoup moindres pour manifester des effets, dont certains découlent peut-être de la toxicité pour les cellules sanguines], ni d'adduits de l'ADN dans plusieurs tissus examinés chez des rats ou des souris transgéniques exposés à une dose orale unique ou à des doses injectées à répétition sous la peau, de 120 mg/kg de m.c. (Keith *et al.*, 1996). Les données *in vivo* disponibles sur les métabolites se limitent à une seule étude, à l'issue de laquelle l'ABA n'a pas provoqué la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse des souris (Elias *et al.*, 1996).

2.4.3.7 Toxicité pour le développement et la reproduction

Dans les études disponibles portant sur l'exposition par ingestion, inhalation ou application cutanée à des rats F344 ou Sprague-Dawley, à des souris CD-1 ou à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, on a généralement observé des effets embryotoxiques ou fœtotoxiques ou des malformations, mais seulement aux doses égales ou supérieures à celles qui étaient aussi toxiques pour les mères. (Hardin *et al.*, 1984; Schuler *et al.*, 1984; Wier *et al.*, 1987; NTP, 1989; Heindel *et al.*, 1990). On a signalé des effets hématologiques chez les fœtus de rats F344 exposés quotidiennement à 300 mg/kg de m.c. (dose hématotoxique pour les mères aussi) [NTP, 1989], ce qui porte à croire que le sang du petit en développement est aussi une cible tissulaire sensible à une exposition *in utero*. Bien qu'on ait observé une légère diminution du poids des souriceaux CD-1 exposés à 700 mg/kg de m.c./j dans l'eau potable, aucun effet statistiquement significatif sur leur poids n'a été observé dans la génération suivante exposée à la même dose (Heindel *et al.*, 1990).

Dans la seule étude sur les effets du 2-butoxyéthanol sur la capacité de reproduction, la fertilité des souris femelles CD-1 (mesurée par la taille de la portée et la proportion de souriceaux nés vivants)

a sensiblement diminué après l'administration de 1 % ou plus du composé dans l'eau potable (1 300 mg/kg de m.c./j), mais ces doses ont aussi été associées à une mortalité importante (Heindel *et al.*, 1990). (On a émis l'hypothèse que les morts fœtales ont pu avoir été causées par l'anasarque fœto-placentaire assortie d'une grave anémie provoquée par le 2-butoxyéthanol, ou son métabolite, l'ABA, transporté à travers le placenta [Atkins, 1999]; cependant, le rapport n'inclut pas de description de la cause possible de la mort des fœtus.) Des effets sur les organes reproducteurs mâles et femelles (notamment perte de poids ou altérations histopathologiques de l'épididyme ou des testicules, baisse de la concentration de sperme, altération morphologique des spermatozoïdes ou atrophie utérine) ont été notés chez des rats F344 et des souris $B6C3F_1$ exposés dans des études subchroniques effectuées dans le cadre du NTP (1993, 1998), bien que certains de ces effets n'aient pas été considérés comme revêtant une importance biologique et qu'ils ne soient survenus qu'aux doses ou aux concentrations qui provoquaient aussi des effets hématologiques ou autres. Aucun effet sur les testicules n'a été observé dans des études de toxicité aiguë ou à court terme (Nagano *et al.*, 1979, 1984; Doe, 1984; Grant *et al.*, 1985; Krasavage, 1986; Exon *et al.*, 1991).

2.4.3.8 Immunotoxicité

Selon le peu de données disponibles, le 2-butoxyéthanol semble avoir des propriétés immunomodulatrices, touchant plus les souris que les rats. Des effets significatifs sur les indices de la fonction immunitaire ont été observés chez des souris BALB/c ayant ingéré des doses quotidiennes répétées de 50 mg/kg de m.c. ou plus (Morris *et al.*, 1996), alors que seulement de légers changements tout au plus ont été notés dans les paramètres de la fonction immunitaire chez des rats Fischer 344 et Sprague-Dawley exposés à de fortes doses (Exon *et al.*, 1991; Smialowicz *et al.*, 1992). Des applications cutanées répétées de 1 500 mg de 2-butoxyéthanol/kg de m.c./j) ont aussi abaissé la réponse immunitaire chez des souris BALB/c (Singh *et al.*, 1998); on n'a relevé aucune étude semblable pour les rats. Des pertes pondérales et des altérations histopathologiques ont été observées dans le thymus ou la rate de souris et de rats exposés de manière subchronique ou chronique au 2-butoxyéthanol; cependant, on a considéré que ces effets étaient secondaires par rapport à l'hémolyse et à la perte de poids (NTP, 1993 et 1998).

2.4.3.9 Neurotoxicité

On n'a relevé aucune étude sur les effets neurologiques du 2-butoxyéthanol, bien que divers signes des effets sur le SNC, notamment la perte de coordination, l'atonie, la narcose, la flaccidité musculaire et l'ataxie, aient été signalés aux fortes doses, dans de nombreuses études de courte durée (Carpenter *et al.*, 1956; Dodd *et al.*, 1983; Hardin *et al.*, 1984; Krasavage, 1986).

2.4.3.10 Études de l'hémolyse *in vitro*

Les différences interspécifiques de sensibilité à l'hémolyse provoquée par le 2-butoxyéthanol et ses métabolites ont été examinées dans plusieurs études *in vitro*. Les résultats accréditent l'hypothèse selon

laquelle l'ABA est le métabolite actif, beaucoup plus puissant que le 2-butoxyéthanol ou que l'éthanal (autre métabolite) [Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem, 1989; Sivarao et Mehendale, 1995]. Bien que de légères différences interspécifiques aient été observées chez les érythrocytes exposés au 2-butoxyéthanol (les humains sont moins sensibles que les rats, les souris, les chiens et les cobayes) [Carpenter *et al.*, 1956; Bartnik *et al.*, 1987], la variabilité interspécifique était beaucoup plus marquée quand les cellules étaient exposées à l'ABA (Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem et Sullivan, 1993; Udden et Patton, 1994) [les érythrocytes humains étant moins sensibles que ceux des rats, des souris et d'autres espèces].

Bartnik *et al.* (1987) ont examiné *in vitro* l'hémolyse des érythrocytes de 4 rats Wistar (mâles adultes) et d'hommes adultes et en santé (sans plus de détails). La concentration minimale d'ABA administrée (1,25 m*M*) a provoqué 25 % d'hémolyse érythrocytaire chez les rats après 180 minutes (par contraste, 15 m*M* n'ont pas causé d'hémolyse érythrocytaire chez les hommes après la même durée). Ce résultat porte à croire que les érythrocytes du rat sont au moins 12 fois plus sensibles que ceux des humains. (Cet examen a porté sur des érythrocytes lavés plutôt que sur le sang entier, ce qui signifie que la différence interspécifique de sensibilité *in vitro* s'explique par une différence inhérente aux érythrocytes plutôt qu'au pouvoir de fixation de l'ABA par les protéines plasmatiques.

Ghanayem (1989) a réuni des érythrocytes de rats mâles F344 âgés de 9 à 13 semaines, et ceux de donneurs en santé (hommes et femmes de 18 à 40 ans; $n = 3$) et les a exposés à l'ABA. Après incubation (0,25–4 h), il a déterminé l'hématocrite et le taux d'hémoglobine plasmatique libre comme indicateurs du gonflement des érythrocytes et de l'hémolyse, respectivement. La comparaison des résultats de l'incubation *in vitro*, à 4 h, pour le rat (tableau 1) et pour les humains (tableau 2) porte à croire que les effets de 8,0 m*M* d'ABA sur les humains étaient moindres que ceux de 0,5 m*M* d'ABA sur les rats. Les humains seraient donc au moins 16 fois moins sensibles que les rats aux effets de l'ABA, bien que les données soient insuffisantes pour quantifier exactement cette différence interspécifique. À partir des données, il est difficile de savoir si les légers changements chez les érythrocytes humains ont été mesurés par rapport à la valeur initiale de référence ou à un témoin mis à incuber 4 heures en l'absence d'ABA.

Udden (1994) a confirmé la non-hémolyse des globules rouges de différents groupes de sujets humains, incubés avec 2 m*M* d'ABA, notamment 9 jeunes adultes en santé (31-56 ans), 9 plus âgés (64-79 ans), 7 drépanocytaires et 3 « sphérocytaires ». Bien que le degré de réaction hémolytique après incubation sans ABA (4 heures) ait varié entre ces groupes, aucun d'eux n'a subi d'augmentation significative de l'hémolyse en présence de 2 m*M* d'ABA. Ces données renforcent le bien-fondé d'établir à 2 m*M* d'ABA la CSEO pour les humains, même si le rapport concentration-réponse n'a pas été examiné.

Une étude supplémentaire d'Udden et Patton (1994) confirme la sensibilité supérieure des érythrocytes de rats à celle des humains aux effets *in vitro* de l'ABA. La concentration maximale (2 m*M*) n'a pas produit d'effet décelable sur les érythrocytes humains, alors qu'elle hémolysait

rapidement les érythrocytes de rats. Exposés à 0,2 m*M* d'ABA, les érythrocytes de rats ne se sont pas hémolysés, bien qu'on ait noté une diminution de la déformabilité cellulaire et une augmentation du volume cellulaire moyen. On ne fournit aucun détail sur les donneurs humains d'érythrocytes.

La comparaison des données d'Udden (1994) et d'Udden et Patton (1994), à l'aide de protocoles similaires, indique que la CSEO sur l'hémolyse des érythrocytes pour les humains est de 2 m*M* d'ABA et de 0,2 m*M* pour les érythrocytes de rats. Bien qu'on ait testé peu de concentrations, ces données confirment une sensibilité 10 fois moindre chez les humains que chez les rats.

2.4.3.11 Mode d'action des effets hématologiques

2.4.3.11.1 Toxicocinétique

Les réactions hématologiques au 2-butoxyéthanol varient selon l'espèce et le sexe, le rat étant l'espèce la plus sensible étudiée à ce jour et celle pour laquelle on dispose de plus de données. Les effets sur le sang ont été observés chez des rats soumis à une exposition aiguë, à court terme et à long terme, par plusieurs voies. Des effets hématologiques ont été observés chez d'autres espèces expérimentales; bien qu'on dispose de moins de données, en général, les effets se produisent seulement à des concentrations supérieures à celles qui sont hématotoxiques pour les rats ou qui sont moins graves que chez les rats. Par exemple, si des études subchroniques et chroniques sur l'inhalation ont montré l'altération des paramètres hématologiques chez des rats et des souris (NTP, 1998), les changements chez les souris correspondaient à une anémie normocytique, laquelle était macrocytaire chez les rats.

Dans les études à court terme et à long terme sur les rats, les femelles ont été constamment plus sensibles que les mâles à l'hémolyse provoquée par le 2-butoxyéthanol. Bien que de façon moins marquée que chez les rats, les souris femelles sont aussi plus sensibles que les mâles à l'hématotoxicité, dans les études chroniques et subchroniques, les effets se manifestent plus rapidement et à des concentrations inférieures.

Ces variations de toxicité entre espèces et sexes sont bien corrélées avec les différences de formation et d'élimination de l'ABA. Les souris semblent éliminer l'ABA de leur sang beaucoup plus vite que les rats, et, chez ces derniers, cette élimination ralentit en fonction de la durée de l'exposition et plus que chez les souris (Dill *et al.*, 1998). De même, l'élimination de l'ABA du sang est plus lente chez les rates que chez les mâles (Dill *et al.*, 1998); de plus, l'activité de l'alcool-déshydrogénase hépatique participant à la métabolisation du 2-butoxyéthanol en ABA est supérieure chez les femelles (Aasmoe *et al.*, 1998). Ghanayem *et al.* (1987) ont aussi observé que les rats plus âgés sont plus vulnérables aux effets hémolytiques de l'exposition aiguë au 2-butoxyéthanol, ce qui concorde avec la vitesse supérieure d'élimination des métabolites dans l'urine des jeunes rats. Ces observations et les études supplémentaires sur l'inhibition de l'oxydation du 2-butoxyéthanol en ABA indiquent que le métabolite

acide est le principal agent des effets hématologiques notés chez les animaux de laboratoire exposés au composé.

On n'a pas établi le mode d'action exact par lequel le 2-butoxyéthanol cause des effets hématologiques. Les changements provoqués correspondent à l'anémie hémolytique, à l'hémoglobinurie ou à la fragilité osmotique accrue des érythrocytes. Suivant la progression des effets sur les érythrocytes, notamment leur gonflement, leur altération morphologique et leur déformabilité réduite (Udden, 1996), ils résulteraient de la conjugaison de l'ABA aux lipides de leur membrane, ce qui augmenterait la perméabilité de cette dernière aux cations et à l'eau (Ghanayem, 1996).

Deux modèles pharmacocinétiques de la métabolisation du 2-butoxyéthanol ont été publiés, soit ceux de Corley *et al.* (1994) et de Lee *et al.* (1998). Dans les deux cas, les concentrations simulées de 2-butoxyéthanol et d'ABA dans le sang humain ainsi que les concentrations d'ABA dans l'urine correspondent assez bien avec les données publiées par Johanson (1986, 1988) et Johanson et Johnsson (1991).

Dans Corley *et al.* (1994), les régions exposées au 2-butoxyéthanol et à l'ABA comptaient le poumon, les tissus à perfusion rapide et lente, la graisse, la peau, les muscles, l'appareil gastro-intestinal et le foie; on a ajouté les reins à la description de l'ABA. On a déterminé expérimentalement des coefficients de partage du 2-butoxyéthanol et de l'ABA. Les constantes de vitesse provenaient soit des publications (V_{max} de la transformation du 2-butoxyéthanol en ABA), soit d'estimations par ajustement des simulations aux données expérimentales (V_{max} de la transformation du 2-butoxyéthanol en d'autres métabolites ainsi que les constantes d'élimination rénale de l'ABA). En l'absence de données, on a décidé des constantes de la fixation de l'ABA aux protéines sanguines, de façon à mieux ajuster le modèle. Le modèle simulait assez fidèlement les données d'études portant sur de jeunes ou de vieux rats mâles exposés par intraveineuse au 2-butoxyéthanol et à l'ABA, sans corriger un seul paramètre. On a légèrement amélioré la justesse des simulations pour les vieux rats en augmentant la masse de graisse et en ralentissant l'élimination rénale (ajustements plausibles, puisque les vieux rats les manifestent couramment) soit deux procédés qui ont été rationalisés sur une base biologique.

Le modèle a raisonnablement bien prédit les concentrations d'ABA urinaire, particulièrement aux doses inférieures à celles causant l'hémolyse. Le modèle a prédit l'assimilation et la métabolisation du 2-butoxyéthanol et l'élimination de l'ABA lors d'une expérience d'inhalation avec des rats mâles, sauf à la concentration maximale alors qu'il a surestimé la quantité d'ABA excrétée. Ceci était probablement dû à la toxicité manifestée par l'hémolyse.

Lee *et al.* (1998) ont conçu un modèle de la toxicocinétique à la suite d'expositions répétées de longue durée de différentes espèces au 2-butoxyéthanol et à l'ABA (à partir d'études effectuées avec des rats et des souris par le NTP; Dill *et al.*, 1998) [ils l'ont construit principalement à l'aide d'épisodes de 2 semaines d'exposition de rats mâles au 2-butoxyéthanol]. Des ajustements ont été faits pour adapter le modèle aux rates, puis aux souris. Le modèle a plus tard été élargi aux différences reliées à

l'âge, qui sont susceptibles d'être évidentes dans les études chroniques servant à perfectionner le modèle.

Parmi les particularités structurelles du modèle de Lee *et al.* (1998), on compte des régions distinctes pour les reins et la rate et l'inclusion du muscle dans la région des tissus à perfusion lente. Les coefficients de partage entre le tissu et le sang étaient identiques à ceux du modèle de Corley *et al.* (1994), et le poids relatif des organes par rapport au poids de l'animal était très semblable, sauf pour le foie et le poumon.

Ces modèles n'intègrent pas les résultats d'études récentes *in vitro*, dans lesquelles les hépatocytes de rats ont métabolisé le 2-butoxyéthanol en ABA plus rapidement que les cellules humaines; cette voie était aussi saturée à des doses beaucoup plus faibles chez les hépatocytes humains (Green *et al.*, 1996).

2.4.3.11.2 Toxicodynamique

Les études *in vitro* sur la sensibilité comparée des érythrocytes de plusieurs espèces mammaliennes (dont les humains) à l'hémolyse causée par le 2-butoxyéthanol ou l'ABA indiquent que les humains sont moins sensibles que les rats (espèce la plus sensible *in vivo*), les souris, les chiens, les cobayes, les hamsters et les babouins (Carpenter *et al.*, 1956; Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem et Sullivan, 1993; Udden et Patton, 1994), comme on en a discuté à la section 2.4.3.10.

2.4.4 Humains

L'altération de plusieurs paramètres hématologiques a été notée dans plusieurs rapports de cas comportant une exposition accidentelle au 2-butoxyéthanol (Rambourg-Schepens *et al.*, 1988; Gijsenbergh *et al.*, 1989; Bauer *et al.*, 1992), mais non pas dans une enquête sur les empoisonnements d'enfants par des doses orales estimées pouvant atteindre 1 850 mg/kg de m.c. (Dean et Krenzelok, 1992). Dans une enquête transversale récente, des variations légères mais significatives des paramètres hématologiques (hématocrite et concentration en hémoglobine cellulaire moyenne) ont été observées chez 31 hommes exposés à leur travail à des concentrations moyennes de 2-butoxyéthanol de 3,64 ou 2,20 mg/m^3 (d'après un nombre limité de données sur l'exposition) par rapport à des salariés non exposés (Haufroid *et al.*, 1997). Cependant, dans la seule étude clinique pertinente relevée, on n'a pas noté de variation de la fragilité érythrocytaire chez un petit nombre d'hommes et de femmes (n = 2 à 4) exposés plusieurs heures jusqu'à 195 ppm (942 mg/m^3) [Carpenter *et al.*, 1956].

D'autres effets caractéristiques de l'empoisonnement à l'éthylèneglycol (métabolite du 2-butoxyéthanol chez les humains), comme le coma, l'acidose métabolique et des effets rénaux ou, encore, modification de la concentration d'enzymes hépatiques (dont la signification biologique demeure inconnue) ont été signalés dans plusieurs cas ou études transversales (p. ex., Rambourg-Schepens *et al.*, 1988; Collinot *et al.*, 1996; Haufroid *et al.*, 1997; Nisse *et al.*, 1998).

3.0 ÉVALUATION PROPOSÉE DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

3.1 LCPE 1999, 64*a*) : Environnement

L'évaluation du risque que pose une substance figurant sur la liste des substances d'intérêt prioritaire pour l'environnement se fonde sur les méthodes exposées dans Environnement Canada (1997a). L'analyse des voies d'exposition, puis la détermination du récepteur sensible servent à sélectionner les paramètres de mesure pour l'évaluation environnementale (p. ex., effets négatifs sur la reproduction d'espèces sensibles de poissons dans une communauté). Pour chaque paramètre, on choisit une valeur estimée de l'exposition (VEE) et on détermine une valeur estimée sans effet observé (VESEO), en divisant la valeur critique de la toxicité (VCT) par un coefficient. On calcule pour chacun des paramètres de l'évaluation un quotient prudent (ou très prudent) [VEE/VESEO], afin de déterminer s'il existe ou non un éventuel risque écologique au Canada. Si ces quotients sont inférieurs à un, on peut en conclure que la substance ne pose pas de risque important pour l'environnement, et l'évaluation du risque se termine là. Si, cependant, le quotient est supérieur à un, il faut procéder, pour ce paramètre, à une analyse dans laquelle on pose des hypothèses plus réalistes et on examine la probabilité et l'ampleur des effets. Dans le deuxième cas, on tient davantage compte des causes de variabilité et d'incertitude dans l'analyse du risque.

3.1.1 Paramètres de l'évaluation

Au Canada, la plus grande partie des rejets de 2-butoxyéthanol se fait dans l'atmosphère. À partir de la répartition prévue dans l'environnement, les paramètres de l'évaluation pour le 2-butoxyéthanol concernent les organismes terrestres et pélagiques et ceux du sol.

3.1.2 Évaluation du risque pour l'environnement

3.1.2.1 Organismes terrestres

3.1.2.1.1 Faune

Pour une détermination prudente du risque pour les organismes terrestres, la VEE est de 243 µg/m^3, la concentration maximale de 2-butoxyéthanol relevée dans l'air extérieur par une étude canadienne portant sur plusieurs milieux. On croit cette valeur prudente, car la plus forte concentration dans l'air aux abords d'une usine automobile de Windsor (Ontario) s'établissait à 7,3 µg/m^3. La concentration atmosphérique de 2-butoxyéthanol au Canada, estimée par le modèle ChemCAN d'après les rejets déclarés en 1996, est de beaucoup inférieure : 1,267 ng/m^3. Ces rejets étaient survenus dans trois provinces, mais pour les besoins de la modélisation, on a supposé qu'ils s'étaient tous produits dans le sud de l'Ontario.

La VCT est de 31 ppm (150 mg/m^3), concentration causant l'anémie hémolytique chez les rats et les souris. On la divise par 10 (pour tenir compte de l'extrapolation des conditions de laboratoire à celles du terrain et des variations inter- et intraspécifiques) pour obtenir une VESEO de 3,1 ppm (15 mg/m^3, ou 15 000 µg/m^3).

Le quotient prudent peut être calculé comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{243\ \mu g/m^3}{15\ 000\ \mu g/m^3}$$

$$= 1{,}6 \times 10^{-2}$$

Par conséquent, il est peu probable que les concentrations atmosphériques de 2-butoxyéthanol causent des effets nocifs dans les populations d'organismes terrestres.

3.1.2.1.2 Organismes du sol

Pour une détermination prudente du risque pour les organismes du sol, la VEE est de $3{,}34 \times 10^{-3}$ ng/g, soit la concentration de 2-butoxyéthanol dans le sol estimée par le modèle ChemCAN, d'après les rejets déclarés en 1996. On croit cette valeur prudente, parce que les rejets étaient survenus dans trois provinces, mais pour les besoins de la modélisation, on a supposé qu'ils s'étaient tous produits dans le sud de l'Ontario.

On n'a pas trouvé de renseignements sur la toxicité du 2-butoxyéthanol pour les organismes du sol. Van Leeuwen *et al.* (1992) ont utilisé des rapports quantitatifs entre la structure et l'activité pour estimer qu'une concentration de 4 600 ng de 2-butoxyéthanol/g dans les sédiments serait dangereuse pour 5 % des espèces benthiques. Se servant de la CD_5 dans les sédiments comme VCT et la divisant par 100 (pour tenir compte des variations de sensibilité inter- et intraspécifiques), on obtient une VESEO de 46 ng/g pour les organismes du sol.

Le quotient prudent est calculé comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{3{,}34 \times 10^{-3}\ ng/g}{46\ ng/g}$$

$= \quad 7{,}3 \times 10^{-5}$

Par conséquent, les concentrations de 2-butoxyéthanol dans le sol canadien sont peu susceptibles de causer des effets nocifs dans les populations d'organismes du sol.

3.1.2.2 Organismes aquatiques

Pour une détermination prudente du risque pour les organismes pélagiques, la VEE est de $2{,}36 \times 10^{-4}$ µg/L, soit la concentration de 2-butoxyéthanol dans l'eau estimée par le modèle ChemCAN, d'après les rejets déclarés en 1996. On croit cette valeur prudente, car les rejets étaient survenus dans trois provinces, mais, pour les besoins de la modélisation, on a supposé qu'ils s'étaient tous produits dans le sud de l'Ontario.

La VCT pour les organismes pélagiques est de $5{,}4 \times 10^{3}$ µg/L, CL_{50} après 96 heures pour *Palaemonetes pugio*. On la divise par 100 (pour convertir la CL_{50} aiguë en une CSEO à long terme et pour tenir compte de l'extrapolation des conditions du laboratoire à celles du terrain et des variations de sensibilité inter- et intraspécifiques) pour obtenir une VESEO de 54 µg/L.

Le quotient prudent est calculé comme suit :

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{2{,}36 \times 10^{-4} \text{ µg/L}}{54 \text{ µg/L}}$$

$$= 4{,}4 \times 10^{-6}$$

Par conséquent, les concentrations aquatiques de 2-butoxyéthanol au Canada sont peu susceptibles de causer des effets nocifs dans les populations d'organismes pélagiques.

Dans leurs réponses à l'enquête effectuée en vertu de l'article 16 de la LCPE, deux usines ont déclaré des rejets de 2-butoxyéthanol dans leurs effluents liquides, mais les détails demeurent des renseignements confidentiels d'entreprise. Les effluents sont traités avant leur rejet et se diluent abondamment dans les eaux réceptrices, où la biodégradation se poursuit. Il est peu probable que les concentrations de 2-butoxyéthanol y seront assez fortes pour nuire aux organismes aquatiques.

3.1.2.3 Discussion de l'incertitude

Cette évaluation du risque pour l'environnement comporte des sources d'incertitude. Les données sur les rejets dans l'environnement au Canada sont lacunaires, car la substance n'a été ajoutée à l'Inventaire

national des rejets de polluants qu'en 1999. On a relevé peu de données sur les concentrations du composé dans l'environnement au Canada ou ailleurs. La VEE du 2-butoxyéthanol dans l'air, 243 µg/m^3, est jugée prudente, puisque la concentration atmosphérique mesurée près d'une usine automobile de Windsor en Ontario était de seulement 7,3 µg/m^3. Faute de données de surveillance, le modèle ChemCAN, version 4.0, a servi à estimer les concentrations du composé dans les autres milieux (le sol et l'eau), en s'appuyant sur les rejets les plus considérables, déclarés récemment au Canada et survenus en 1996. Pour faire une estimation prudente de la concentration dans l'environnement, on a retenu l'hypothèse selon laquelle tous les rejets avaient eu lieu dans le sud de l'Ontario. Kane (1993) a comparé les concentrations mesurées dans l'environnement de cinq produits chimiques industriels et de six pesticides avec les concentrations prédites par le modèle ChemCAN pour les mêmes substances. Soixante pour cent des concentrations mesurées sur le terrain différaient de moins d'un ordre de grandeur des valeurs prédites et 75 % en différaient de moins de deux ordres de grandeur. La concentration maximale de 2-butoxyéthanol dans 29 échantillons d'eau potable en Ontario était de 5,0 µg/L, en deçà d'un ordre de grandeur de la VESEO. Dans la seule étude étrangère pertinente relevée, la concentration dans une rivière polluée du Japon pouvait atteindre 5,68 mg/L, à peu près équivalente à la VCT et deux ordres de grandeur au-dessus de la VESEO. Cette étude date cependant de 1981.

On n'a pas trouvé de renseignements sur la toxicité du 2-butoxyéthanol pour les organismes du sol ou les organismes terrestres par le truchement de l'exposition atmosphérique. Une estimation de la concentration posant un danger pour les espèces benthiques a servi à évaluer le risque pour les organismes du sol. Les résultats d'études de la toxicité par inhalation, pour lesquelles on a employé des souches de rats et de souris de laboratoire, ont servi à évaluer les risques pour les organismes terrestres. On ne peut relier directement les résultats de ces essais (altérations hématologiques indicatrices d'une anémie hémolytique) à la protection de la faune. Il se peut, cependant, que les altérations hématologiques agissent sur la capacité des espèces de se nourrir ou d'échapper à leurs prédateurs. Pour tenir compte de cette incertitude, on a appliqué des coefficients pour évaluer le risque et calculer les VESEO.

Les quotients prudents de risque étaient petits pour tous les paramètres ultimes de l'évaluation des effets sur l'environnement. Donc, malgré quelques lacunes dans les données sur les concentrations du 2-butoxyéthanol dans le milieu et sur les effets du composé sur les organismes du sol et la faune terrestre, les données disponibles suffisent à l'évaluation du risque pour l'environnement au Canada.

3.2 LCPE 1999, 64*b*) : Environnement essentiel à la vie

Le 2-butoxyéthanol ne détruit pas l'ozone stratosphérique et il est très peu susceptible de contribuer aux changements climatiques. Son potentiel de création d'ozone photochimique (smog) est modéré, mais, étant présent en faibles quantités dans l'atmosphère, il n'est pas susceptible de contribuer notablement au phénomène comme les autres substances à l'origine du smog.

3.3 LCPE 1999, 64*c*) : Santé humaine

3.3.1 Estimation de l'exposition possible chez les humains

Les données que l'on possède sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans les divers milieux au Canada et sur lesquelles on peut se fonder pour estimer l'exposition de la population se bornent à l'atmosphère et à l'eau potable. Afin de déterminer la contribution relative de ces milieux à la dose totale, on présente, au tableau 3, des estimations ponctuelles de la dose journalière moyenne (par rapport à la masse corporelle), d'après les données peu nombreuses que l'on possède sur les concentrations moyennes dans l'air ambiant, l'air intérieur et l'eau potable, signalées dans l'étude canadienne de l'exposition dans plusieurs milieux (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998) ainsi que les valeurs de référence de la masse corporelle, de la surface de peau, du débit respiratoire et de la consommation journalière d'eau potable de six groupes d'âge de la population canadienne. Même si la confiance dans les résultats de l'étude de l'exposition dans plusieurs milieux est faible, en raison des carences méthodologiques (décrites à la section 3.3.5), la comparaison avec les estimations des quantités absorbées par l'air et l'eau, d'après le modèle de fugacité et les concentrations observées dans l'air ambiant à Windsor en Ontario (MEEO, 1994), montre que cette estimation de l'exposition de la population est prudente. D'après ces valeurs, la dose journalière moyenne due à ces milieux varie de 5,4 à 15 µg/kg de m.c. (La dose journalière moyenne des 50 participants à l'étude de l'exposition dans plusieurs milieux s'est révélée être de 7,3 µg/kg de m.c., d'après les données prélevées sur l'air individuel, l'eau potable et les autres boissons.) Parmi les milieux considérés, l'air intérieur représente la principale voie d'exposition par inhalation, l'air extérieur et l'absorption cutanée du 2-butoxyéthanol atmosphérique y contribuant moins et, par comparaison, l'exposition par l'eau potable étant négligeable.

Dans les mêmes six groupes d'âge, les estimations raisonnablement les plus pessimistes de la dose journalière, d'après les concentrations maximales mesurées dans l'air extérieur et intérieur au cours de l'étude de l'exposition dans plusieurs milieux (bien que, faut-il le répéter, on reconnaisse les carences de cette étude), de même que d'après la concentration maximale décelée à l'occasion d'une étude de l'eau potable en Ontario (MEEO, 1996), variaient de 91 à 262 µg/kg de m.c. On les présente au tableau 4. De nouveau, la principale voie d'exposition au 2-butoxyéthanol passait par l'inhalation de l'air intérieur.

Comme on ne possède aucune donnée de surveillance, il est impossible de déterminer la contribution des aliments à la dose globale de 2-butoxyéthanol. Cependant, ce composé est principalement libéré dans l'atmosphère par l'industrie et par sa volatilisation à partir des produits de consommation. Il est très peu susceptible de passer de l'air aux aliments, en raison de son très faible K_{oc} (0,84) et de son faible coefficient de bioconcentration. En fait, d'après ses propriétés physico-chimiques, sa principale source dans les aliments est probablement l'eau, dans laquelle les concentrations signalées sont très faibles. (Très soluble, le composé devrait se maintenir dans ce milieu

s'il y est libéré ou s'il y est distribué.) En outre, si l'on estimait la dose attribuable aux aliments d'après les concentrations prédites chez les animaux et les végétaux terrestres par le modèle de fugacité, ces valeurs seraient plus de 100 fois inférieures à la dose moyenne de l'adulte ordinaire, estimée provenir de l'air intérieur, d'après les données de l'étude de l'exposition dans plusieurs milieux. L'exposition au 2-butoxyéthanol dans le sol est susceptible d'être négligeable par rapport à celle que l'on attribue à l'air intérieur, d'après les formes de rejet et les quantités relativement faibles ingérées.

L'exposition directe au 2-butoxyéthanol peut provenir de l'utilisation de divers produits de consommation renfermant la substance. On a estimé — et on les présente au tableau 5 — les concentrations de 2-butoxyéthanol dans l'air intérieur provenant de l'emploi de ces produits. On utilise les débits d'émission à partir de divers produits examinés par Santé Canada (Cao, 1999) [agents de nettoyage, dissolvant pour vernis à ongles et colorants capillaires]. En posant des conditions normales à l'intérieur des locaux et un débit modéré d'échange d'air, on estime que les concentrations dues à l'emploi d'un nettoyant liquide pourraient atteindre 446 mg/m^3. On a aussi estimé la dose de 2-butoxyéthanol par inhalation, d'après ces concentrations prévues dans l'air, chaque fois qu'on utilise ces produits, de même que les doses journalières moyennes d'après la fréquence annuelle d'emploi. Comme la plupart des produits de consommation sont principalement utilisés par des adultes, on n'a calculé l'exposition que pour ce groupe d'âge. (Les écarts entre les doses attribuables à un milieu donné, d'un groupe d'âge à l'autre, par suite d'écarts propres à l'âge, seraient en tout cas faibles par rapport à la variation de l'exposition aux diverses sources.) On estime que la dose inhalée chaque fois que l'on utilise ces produits, en posant un taux d'absorption de 100 % de la substance inhalée, pourrait atteindre 3,8 mg/kg de m.c.; la dose journalière moyenne estimée de 2-butoxyéthanol attribuable aux produits tels que les produits nettoyants tout usage ou les nettoyants à vitres serait semblable, en raison de leur utilisation fréquente. On estime que les concentrations dans l'air intérieur dues à l'emploi de cosmétiques, notamment le dissolvant pour vernis à ongles et le colorant capillaire, atteignent 25 mg/m^3, la dose pouvant atteindre 0,23 mg/kg de m.c. chaque fois que l'on utilise le produit (dose journalière de 0,008 mg/kg de m.c.).

On a aussi estimé les limites supérieures de la dose de 2-butoxyéthanol pour les rares groupes de produits de consommation sur lesquels on a relevé des données sur la composition (cosmétiques, nettoyants ménagers, peintures et diluants pour peinture), exposées au tableau 5. Ces estimations se fondent sur des scénarios standard d'utilisation du produit et sur la concentration maximale de 2-butoxyéthanol dans ces derniers, selon l'hypothèse d'un passage de tout le 2-butoxyéthanol dans l'air (dans le cas de l'exposition par inhalation) et d'une absorption totale de la substance inhalée ou entrant en contact avec la peau (faute de données convenables qui appuieraient des estimations plus élaborées). Dans le cas de certains produits liquides, pour lesquels on s'attend à une exposition par voie cutanée, l'exposition peut se faire aussi bien par inhalation que par absorption cutanée.

Puisque ces dernières estimations ne se servent pas de données obtenues par mesure des émissions, elles sont considérées comme moins fiables. Cependant, pour les produits semblables à ceux dont on a estimé l'exposition d'après les données sur les émissions (dissolvant pour vernis à ongles et

nettoyants liquides tout usage), les estimations moins certaines fondées sur la composition des produits se situaient généralement dans la même fourchette (concentration maximale dans l'air intérieur de 175 mg/m^3, due aux nettoyants liquides tout usage, en posant une volatilisation totale et l'absence d'échange d'air; dose maximale, à chaque utilisation, de 4,3 mg/kg de m.c., par absorption cutanée de dissolvant pour vernis à ongles). Les estimations maximales des concentrations de 2-butoxyéthanol dans l'air intérieur dues à l'emploi d'un nettoyant en aérosol renfermant la substance atteignent 380 mg/m^3 (la dose inhalée, à chaque utilisation, atteignant 3,3 mg/kg de m.c. et la dose quotidienne, par absorption cutanée, atteignant 1,0 mg/kg de m.c.).

Les estimations des limites supérieures de la dose inhalée de 2-butoxyéthanol, lors de l'utilisation de peintures renfermant la substance, étaient élevées (1 855 mg/kg de m.c., à chaque utilisation, ou, journellement, 36 mg/kg de m.c.), tandis que la dose absorbée par voie cutanée était uniquement, à chaque utilisation, de 2,3 mg/kg de m.c. (journellement : 0,04 mg/kg de m.c.). Chaque utilisation de diluant pour peinture peut entraîner une exposition atteignant 8,7 mg/kg de m.c. (journellement : 1,2 mg/kg de m.c.) par absorption cutanée et jusqu'à 119 mg/kg de m.c. (16 mg/kg de m.c., journellement) par inhalation. Les concentrations dans l'air ambiant dues à l'emploi de ces produits pourraient atteindre 18 390 mg/m^3. Bien que Santé Canada n'ait pas examiné les émissions attribuables aux peintures ou aux diluants pour peinture (Cao, 1999), Norbäck *et al.* (1995, 1996) ont signalé que les échantillons d'air individuel prélevés dans le périmètre de respiration de peintres suédois employant des peintures à l'eau dans des conditions « normales » renfermaient une concentration moyenne de 59 mg de 2-butoxyéthanol/m^3 (maximum, 730 mg/m^3).

Ces estimations incertaines devraient être considérées comme établissant la limite supérieure de l'exposition, notamment quand les données propres au 2-butoxyéthanol se limitent à la composition du produit. Cependant, les valeurs prédites pour plusieurs des produits sont étayées par des estimations plus robustes, fondées sur la surveillance des émissions auxquelles les produits donnent lieu.

3.3.2 Caractérisation du risque pour la santé humaine

On a relevé peu de données sur les effets possibles du 2-butoxyéthanol chez les humains. Même si l'on a observé des effets sur le sang de travailleurs exposés et des effets dus à plusieurs cas d'exposition accidentelle (Rambourg-Schepens *et al.*, 1988; Gijsenbergh *et al.*, 1989; Bauer *et al.*, 1992; Haufroid *et al.*, 1997), la caractérisation des risques du 2-butoxyéthanol pour la santé se fonde principalement sur des études avec animaux de laboratoire, en raison des lacunes des études portant sur les humains.

3.3.2.1 Effets hématologiques

La majorité des études toxicologiques du 2-butoxyéthanol ont été effectuées sur des rats, chez qui le tissu le plus sensible semble être le sang. L'exposition aiguë au 2-butoxyéthanol par voie orale (Ghanayem *et al.*, 1987), par inhalation (Carpenter *et al.*, 1956) ou par voie cutanée (Bartnik *et al.*, 1987) a entraîné une altération des paramètres hématologiques caractéristiques de l'anémie

hémolytique, de l'hémoglobinurie ou de la fragilisation osmotique des érythrocytes. On a observé des effets semblables chez les rats, après exposition brève, par voie orale ou par inhalation, au 2-butoxyéthanol (Carpenter *et al.*, 1956; Dodd *et al.*, 1983; NTP, 1989). Dans certaines de ces études, les effets semblaient réversibles après la fin de l'exposition, la gravité des altérations hématologiques diminuant en fonction du temps écoulé après l'exposition (Grant *et al.*, 1985; Krasavage, 1986; NTP, 1989; Ghanayem *et al.*, 1992). De même, les résultats de deux études selon lesquelles les effets hématologiques étaient moins graves chez les rats ayant été exposés au 2-butoxyéthanol avant son administration que chez les rats n'ayant reçu que les doses subséquentes ont porté à croire à un phénomène de tolérance ou d'autoprotection, bien que l'effet protecteur ait diminué avec l'augmentation du temps entre les expositions. En outre, la saignée pratiquée sur les rats, avant l'exposition aiguë, a atténué la gravité de l'hématotoxicité (Ghanayem *et al.*, 1992; Sivarao et Mehendale, 1995). Ces données portent à croire que les vieux érythrocytes sont plus sensibles aux effets du 2-butoxyéthanol (ce qui a également été démontré dans des études *in vitro*); lorsqu'ils sont remplacés par des cellules jeunes, plus résilientes, la gravité de la réaction hématotoxique diminue.

Cependant, cette réversibilité ou autoprotection est probablement limitée, puisqu'on ne l'a pas observée chez les rats exposés à répétition au 2-butoxyéthanol sur de plus longues durées. Chez les rats exposés 13 semaines par l'eau potable, les symptômes de l'anémie hémolytique régénératrice subsistaient à la fin de l'étude, chez les femelles exposées à toutes les doses (NTP, 1993). On a aussi observé des effets semblables, chez la même souche de rats exposés par inhalation pendant 14 semaines au composé, à toutes les concentrations utilisées, d'après les résultats d'études effectuées par le NTP (1998). L'anémie a été considérée comme macrocytaire, normochrome et régénératrice. D'autres indicateurs de l'anémie régénératrice, notamment l'intensification de l'hématopoïèse, l'hémosidérose du foie et des reins ainsi que l'hyperplasie de la moelle osseuse, ont également été observés chez les deux sexes; on a aussi observé chez les femelles exposées aux fortes concentrations une thrombose, probablement associée à une hémolyse aiguë grave. En outre, dans le compte rendu de l'étude sur les effets chroniques effectuée par le NTP (1998), dans laquelle on a exposé des rats au 2-butoxyéthanol par inhalation pendant jusqu'à deux ans, l'anémie hémolytique était évidente chez les sujets contrôlés à intervalles réguliers pendant jusqu'à 12 mois. L'anémie, qui cette fois encore, était caractérisée comme macrocytaire, normochrome et régénératrice, a été observée à toutes les concentrations; la gravité des effets augmentait avec le degré d'exposition, sans s'améliorer sensiblement dans le temps.

On a aussi observé les effets hématologiques du 2-butoxyéthanol chez d'autres animaux de laboratoire. Chez les souris, on a observé, après une courte exposition par voie orale, une baisse du nombre d'érythrocytes (Nagano *et al.*, 1979, 1984), tandis que l'on a signalé l'altération des paramètres hématologiques dans des études subchroniques et chroniques de l'exposition par inhalation (NTP, 1998), bien que, comme on l'a déjà mentionné, les souris semblent moins sensibles à l'hématotoxicité du 2-butoxyéthanol que les rats. On a aussi constaté des effets hématologiques dans des études limitées, de courte durée, ayant porté sur des lapins, des chiens et des singes (Carpenter *et al.*, 1956; Truhaut *et al.*, 1979; Union Carbide, 1980; Tyl *et al.*, 1984), mais les données

disponibles ne permettent pas d'évaluer les différences de sensibilité entre les espèces. En général, on n'a observé ces effets qu'aux doses supérieures à celles qui provoquaient des effets semblables, mais plus graves, chez les rats.

Il semble aussi que le sang soit un tissu cible vulnérable chez les jeunes rats et les jeunes souris ayant déjà été exposés *in utero* au 2-butoxyéthanol. On a signalé des effets hématologiques chez les fœtus de rats exposés à des doses qui étaient également hématotoxiques pour les mères (NTP, 1989), tandis que l'on a supposé que l'augmentation de la mortalité fœtale chez les souris (Heindel *et al.*, 1990) était due à l'anasarque fœto-placentaire, associée à une anémie grave provoquée par le 2-butoxyéthanol ou son métabolite, l'ABA, ayant traversé le placenta (Atkins, 1999); cependant, dans cette étude, on n'a présenté aucune description de la cause possible de cette mortalité fœtale.

Compte tenu de la vaste base de données indiquant l'hématotoxicité du 2-butoxyéthanol pour de nombreux animaux de laboratoire et compte tenu des preuves peu nombreuses d'altération des paramètres hématologiques chez les êtres humains exposés au travail ou accidentellement, on considère que le 2-butoxyéthanol est probablement hématotoxique pour les humains. Bien que limitées, les données des études toxicocinétiques et comparatives *in vitro* portent à croire que les humains peuvent être moins sensibles que les rats — espèce qui, du moins d'après les résultats d'études *in vivo*, semble la plus sensible de toutes les espèces examinées — à l'hématotoxicité provoquée par le composé (bien que l'on n'ait relevé aucune donnée sur la sensibilité individuelle chez les humains).

3.3.2.2 Autres effets non néoplasiques

Les autres organes cibles des effets du 2-butoxyéthanol chez diverses espèces (rats, souris, lapins ou cobayes) après exposition aiguë, à court terme ou à long terme (Carpenter *et al.*, 1956; Truhaut *et al.*, 1979; Krasavage, 1986; Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem *et al.*, 1987; NTP, 1993, 1998) sont notamment le foie, les reins, la rate et la moelle osseuse. Beaucoup d'effets observés, comme l'hémosidérose, l'augmentation de l'hématopoïèse et de la cellularité ainsi que l'hémoglobinurie, sont considérés comme secondaires ou sont causés par l'anémie hémolytique (NTP, 1998), tandis que d'autres effets, comme la modification du poids relatif des organes et certaines altérations histopathologiques, surviennent uniquement aux doses qui se sont aussi révélées hémolytiques. Bien que des altérations cytoplasmiques aient été observées dans le foie de rats mâles exposés de façon subchronique à des doses orales inférieures à celles qui ont provoqué l'altération des paramètres sanguins (et bien que ces doses aient été hématotoxiques pour les femelles), ces effets peuvent avoir été reliés à l'induction d'enzymes participant au métabolisme du 2-butoxyéthanol (NTP, 1993).

Le préestomac a aussi été une cible critique pour la toxicité du 2-butoxyéthanol chez les souris. Dans l'étude chronique chez les souris, on a observé une incidence accrue de l'inflammation, de l'hyperplasie épithéliale ou des ulcérations à toutes les concentrations utilisées (les femelles étant plus sensibles que les mâles) après inhalation, avec manifestation de la proportionnalité des tendances à la concentration, pour ce qui concerne l'incidence et la gravité des lésions du préestomac chez les

femelles; on a aussi observé ces effets chez des souris et des rats exposés de façon subchronique à des concentrations supérieures qui ont également provoqué des altérations hématologiques (NTP, 1998). Ces effets sur le préestomac concordent aussi avec les lésions néoplasiques de cet organe chez les souris. Si la sensibilité plus grande des femelles correspond à l'élimination rénale de l'un des métabolites qui agit comme facteur limitant, on n'a pas relevé de données sur les effets des divers métabolites du 2-butoxyéthanol sur le préestomac. Les effets sont semblables à ceux que causent les aldéhydes, bien étudiés, ce qui porte à croire à l'action d'autres métabolites que l'ABA. On n'a pas relevé de données pertinentes permettant d'évaluer la sensibilité relative du préestomac des rongeurs par rapport à l'estomac glandulaire des humains.

Dans les études de la toxicité éventuelle du 2-butoxyéthanol pour le développement des rats, des souris ou des lapins, on a généralement observé des effets embryotoxiques ou fœtotoxiques ou des difformités uniquement aux doses toxiques pour les mères ou à des doses supérieures (Hardin *et al.*, 1984; Schuler *et al.*, 1984; Wier *et al.*, 1987; NTP, 1989; Heindel *et al.*, 1990). De même, on n'a observé des effets sur la capacité de reproduction des femelles ou sur les organes mâles et femelles de la reproduction (mais en considérant que certains de ces effets n'avaient pas d'importance biologique) qu'aux doses ou aux concentrations associées à une forte mortalité ou supérieures à celles qui provoquaient l'hématotoxicité (Heindel *et al.*, 1990; NTP, 1993, 1998).

D'après les quelques données disponibles, le 2-butoxyéthanol ne semble pas provoquer d'effets immunologiques aux doses inférieures à celles qui correspondent à l'hématotoxicité ni d'autres effets négatifs (Exon *et al.*, 1991; Smialowicz *et al.*, 1992). Les données sur les effets potentiels du 2-butoxyéthanol sur le système nerveux ne sont pas suffisantes pour l'évaluation.

3.3.2.3 Cancérogénicité et génotoxicité

Dans le rapport des essais biologiques sur les effets chroniques, effectués par le NTP (1998), on n'a observé d'augmentation sensible de l'incidence des tumeurs qu'aux concentrations supérieures éprouvées (dans certains cas, uniquement après comparaison avec les témoins antérieurs), et l'accroissement n'était généralement que marginal. Il semble que les néoplasmes observés dans un organe (c'est-à-dire le préestomac) représentent une gradation par rapport aux effets non néoplasiques associés à l'inflammation et à la réaction locales. Bien que la relation possible entre ces lésions n'ait pas été examinée, on s'est assuré du fait que l'induction des tumeurs dans ce site ne participait pas d'une mutation de l'oncogène *H-ras* (codon 61), d'après l'examen des spectres de mutation dans les tumeurs de souris exposées et de souris témoins. On a conclu à une preuve de la cancérogénicité chez les souris (d'après l'incidence accrue des hémangiosarcomes du foie des mâles et des papillomes des cellules squameuses du préestomac des femelles), mais on a seulement considéré comme équivoques les preuves concernant les rates (d'après une augmentation marginale de l'incidence des phæochromocytomes bénins ou malins des glandes surrénales). L'information sur le mode d'apparition de ces tumeurs n'a pas été précisée.

Le pouvoir cancérogène apparemment faible du 2-butoxyéthanol correspond à l'observation équivoque de son pouvoir faiblement génotoxique *in vitro*. Les observations selon lesquelles le composé n'a pas provoqué la formation d'adduits de l'ADN en plusieurs sites de l'organisme des rongeurs exposés, mais qu'il a provoqué des aberrations mitotiques ou l'aneuploïdie (peut-être en raison de son interférence avec la formation des fuseaux) et a inhibé la communication intercellulaire, étaieraient l'hypothèse selon laquelle l'apparition de ces tumeurs peut ne pas occasionner l'interaction directe du 2-butoxyéthanol avec le matériel génétique. Cependant, on a obtenu des résultats positifs ou équivoques sur d'autres effets du composé et de ses métabolites. En outre, le 2-butoxyéthanol n'a pas été le promoteur de cellules cancérisées dans un essai sur une souris transgénique (Keith *et al.*, 1996). Vu les preuves peu nombreuses de la cancérogénicité du composé pour les rongeurs et de la génotoxicité *in vitro* (qui semblent ténues), le 2-butoxyéthanol est donc considéré comme peut-être faiblement cancérogène pour les humains.

3.3.3 Analyses de la relation entre l'exposition et la réponse

D'après les données dont on dispose, l'inhalation de l'air intérieur est une voie importante d'exposition au 2-butoxyéthanol, pour la population, particulièrement pour les utilisateurs de produits de consommation renfermant la substance. Comme la dose d'origine alimentaire est très incertaine (on n'a pas relevé de données de surveillance pertinentes), mais qu'on s'attend à ce qu'elle soit faible, tout comme les concentrations dans l'eau, principale source probable de la substance dans les aliments, les relations entre l'exposition et la réponse (effets sur la santé) n'ont été quantifiées que pour l'inhalation.

Comme on en a discuté à la section 3.3.2, les effets sur le sang semblent l'effet critique le plus constamment associé à l'exposition au 2-butoxyéthanol, d'après les données fournies par le peu d'enquêtes épidémiologiques recensées, de même que par les études à court et à long terme sur la toxicité aiguë de la substance chez de nombreuses espèces d'animaux exposées par inhalation, ingestion ou contact cutané. On a observé des altérations peu prononcées, mais statistiquement significatives, des paramètres hématologiques dans un groupe de travailleurs exposés à des concentrations d'à peine 2 mg/m^3, bien que les renseignements tirés de cette étude ne soient pas suffisants pour que l'on quantifie la relation entre l'exposition et la réponse. Dans plusieurs des études existantes sur les animaux de laboratoire, les effets sur le sang ont été signalés à la dose ou à la concentration minimale, la CMEO minimale déclarée pour l'altération de divers paramètres étant de 31,2 ppm (151 mg/m^3) [observée dans des études subchroniques et chroniques chez les rats]. Vu la preuve suffisante de l'hématotoxicité du 2-butoxyéthanol, on a donc calculé les concentrations de référence de divers paramètres hématologiques en s'inspirant des études à long terme chez les animaux dans lesquelles on a présenté des données suffisantes sur la relation entre l'exposition et la réponse.

Outre l'altération de divers paramètres sanguins, l'exposition chronique au 2-butoxyéthanol est également associée à l'incidence accrue de l'hémosidérose des cellules de Kupffer du foie de rats mâles et femelles ainsi que des souris femelles à toutes les concentrations éprouvées (c'est-à-dire ≥31,2 ppm [≥151 mg/m^3]) et chez les souris mâles à ≥125 ppm (≥ 604 mg/m^3). Si cette accumulation de pigment

a été considérée comme la cause de l'anémie hémolytique provoquée par le 2-butoxyéthanol, ces données ont néanmoins servi à déterminer les concentrations de référence pour une mesure discrète des effets du 2-butoxyéthanol, en plus des données continues, dont on a déjà discuté ci-dessus à l'égard des paramètres hématologiques.

Bien qu'il ait été moins constamment observé, le préestomac était aussi un organe cible sensible chez les rongeurs exposés par inhalation au 2-butoxyéthanol : des effets non néoplasiques ont été provoqués, dans une étude chronique avec des souris, à la concentration minimale essayée (62,5 mg/m^3) et à des concentrations supérieures, dans une étude des effets subchroniques chez les rats (≥250 ppm [≥ 1 208 mg/m^3]). L'exposition prolongée à 250 ppm (1 208 mg/m^3) ou plus a également coïncidé avec une augmentation notable de l'incidence des tumeurs du préestomac des souris. On a donc calculé une concentration de référence et une concentration tumorigène pour les effets non néoplasiques et néoplasiques du préestomac, respectivement.

On a observé, chez les souris mâles, à la concentration maximale (c'est-à-dire 250 ppm [1 208 mg/m^3] de 2-butoxyéthanol), une augmentation marginale, mais statistiquement significative, de l'incidence d'autres tumeurs, y compris d'hémangiosarcomes du foie et de carcinomes hépatocellulaires (NTP, 1998). La prépondérance de la preuve d'une association avec l'exposition au 2-butoxyéthanol est donc très faible, mais on a calculé des concentrations tumorigènes pour ces effets, principalement pour la comparaison avec les valeurs calculées pour d'autres paramètres de mesure.

Les principaux effets critiques pour l'analyse de la relation exposition-réponse afin de caractériser le risque pour les humains sont donc les effets hématologiques chez les rats et les souris. Ces effets accentués par l'inconstance de leur observation dans une large gamme d'études à la dose ou à la concentration minimale. Cependant, on considère aussi comme critiques les lésions du préestomac des souris, et on élabore des mesures de la relation entre l'exposition et la réponse pour cet effet afin de comparer l'exposition estimée. On a aussi calculé les concentrations de référence d'autres paramètres, principalement afin de les comparer aux concentrations de référence déterminées pour ces effets critiques.

D'après les données disponibles tirées des études à court et à long terme au moyen de divers animaux de laboratoire, d'études *in vitro* des cellules du sang d'animaux et d'humains, de même que de la toxicocinétique et de la métabolisation du 2-butoxyéthanol, les rats semblent l'espèce la plus sensible aux effets hématotoxiques de la substance. Les variations de la sensibilité à l'hématotoxicité du 2-butoxyéthanol sont bien corrélées avec celles de la formation et de l'élimination de l'ABA. Ces observations et des études supplémentaires dans lesquelles l'oxydation du 2-butoxyéthanol en ABA est inhibée montrent que ce métabolite est le principal agent des effets hématologiques attribués au 2-butoxyéthanol. Les principales voies métaboliques et l'élimination du 2-butoxyéthanol sont qualitativement semblables chez les rats, les souris et les humains, l'ABA étant un important métabolite circulant chez toutes les espèces et étant éliminé principalement par les reins. Cependant, si la prépondérance de la preuve indique que l'ABA est l'entité toxique que l'on croit, donc un substitut

convenable pour l'extrapolation à d'autres espèces ou l'interpolation dans l'espèce (entre individus) du terme toxicocinétique du facteur d'incertitude pour la concentration admissible exempte d'effets hématologiques critiques (c'est-à-dire l'hémolyse), on ne connaît pas la pertinence de l'élimination systémique de l'ABA pour les lésions du préestomac des souris. On a donc calculé séparément les valeurs de ces deux effets, et on a inclus des coefficients de correction reliés au composé, pour lesquels les données sont suffisantes pour un de ces effets (hémolyse chez les rats), mais non pour l'autre (lésions du préestomac chez les souris femelles).

3.3.3.1 Effets hématologiques

Les études considérées comme convenant le mieux au calcul des concentrations de référence qui serviront à caractériser le risque d'effets hématologiques sur la santé humaine reliés à l'exposition au 2-butoxyéthanol dans l'environnement sont celles du NTP (1998), dans lesquelles on a exposé des rats et des souris à la substance pendant jusqu'à deux ans. En outre, on a établi les concentrations efficaces minimales de ces effets à partir de ces études. Dans ces dernières, on a exposé des groupes pouvant compter jusqu'à 50 rats mâles ou femelles F344/N, 6 heures par jour, à des concentrations de 0, de 31,2, de 62,5 ou de 125 ppm (0, 151, 302 ou 604 mg/m^3) pendant qu'on a exposé des groupes semblables de souris B6C3F$_1$ à des concentrations de 0, de 62,5, de 125 ou de 250 ppm (0, 302, 604 ou 1 208 mg/m^3). On a mesuré en plusieurs moments au cours des 12 premiers mois d'exposition divers paramètres hématologiques chez 10 animaux de chaque groupe. Ayant alors observé chez les deux espèces une évolution statistiquement significative de plusieurs paramètres, on a calculé les CR_{05} pour ces effets, comme il est décrit plus loin. Les paramètres choisis pour l'analyse de la relation exposition-réponse correspondaient à des changements sensibles aux concentrations minimales d'exposition et à des signes d'une tendance proportionnelle à la concentration. On ne présente ici les CR_{05} que pour les mesures effectuées au moment le plus tardif (c'est-à-dire à 12 mois), bien que, pour les paramètres ayant sensiblement varié antérieurement, on ait aussi calculé les CR_{05}, pour examiner l'influence de la durée sur les estimations des propriétés de la substance.

Pour ces paramètres hématologiques (c'est-à-dire les paramètres de mesure à variation continue), la CR_{05} se définit comme la concentration correspondant à une augmentation de 5 % du risque absolu d'observation d'une réponse « négative ». À cette fin, on utilise la méthode « hybride » de Crump (1995) pour définir comme *négative* la réponse à laquelle 5 % du groupe témoin serait anormal. La probabilité de réponse négative est ensuite modélisée, par opposition à la modélisation de la réponse moyenne. L'avantage de cette méthode réside dans la possibilité de calculer la CR_{05} par la même formule que celle qui sert aux données discrètes.

On a ajusté le modèle de Weibull à chacun des paramètres de mesure, en utilisant BENCH_C (Crump et Van Landingham, 1996) :

$$P(d) = p_0 + (1 - p_0)\left[1 - e^{-(\beta d)^k}\right]$$

où d est la dose; $P(d)$, la probabilité de réponse négative à la dose d; k, β et p_0, les paramètres à estimer. On a ensuite calculé la CR_{05} comme étant la concentration C telle que

$$P(C) - P(0) = 0{,}05.$$

Les données et les courbes ajustées se trouvent à la figure 1. On a évalué le manque d'ajustement du modèle par un test F. Si p est inférieur à 0,05, le modèle manque d'ajustement. Les CR_{05} et les résultats de l'ajustement du modèle sont présentés aux tableaux 6 (souris) et 7 (rats). Bien que l'on ait calculé les CR_{05} à partir d'études dans lesquelles la durée d'exposition a été inférieure à la durée de vie des animaux, on n'a pas estimé qu'il fallait prolonger l'exposition sur deux ans (comme on le fait pour de nombreux effets chroniques), parce que les cellules sanguines se forment, vieillissent et disparaissent dans un laps de temps plus court. On a cependant corrigé les valeurs pour tenir compte de l'exposition non continue (6 h par jour, 5 jours par semaine) par multiplication par 6/24 × 5/7 (valeurs corrigées présentées dans les tableaux).

Le modèle s'est révélé manquer d'ajustement pour l'hématocrite manuel et automatique et pour les érythrocytes des souris femelles. L'inclusion d'un seuil n'a pas amélioré l'ajustement. On a donc supprimé le groupe exposé à la concentration maximale. Cela a doublé la CR_{05} estimée pour chaque effet, mais en réduisant à zéro le nombre de degrés de liberté pour l'évaluation du manque d'ajustement. La courbe modélisée passe exactement par chacune des données ponctuelles, de sorte que même si on ne peut pas effectuer un test de manque d'ajustement, l'ajustement est « parfait ». Sur les rats, on ne possédait de données que pour trois groupes d'exposition, de sorte que la courbe modélisée passait directement par les données ponctuelles, ce qui a entraîné un F de 0 et un p de 1.

Aux tableaux 6 et 7, les CR_{05} des effets hématologiques varient de 1,1 à 12,6 ppm (5,3 à 61 mg/m^3) chez les rats et de 2,1 à 23,7 ppm (10 à 115 mg/m^3) chez les souris. Chez les rats, l'effet le plus sensible, uniquement d'après ces estimations du pouvoir des molécules, est l'augmentation de l'hémoglobine moyenne cellulaire, tandis que chez les souris, la CR_{05} minimale correspond à l'augmentation des plaquettes. En général, les CR_{05} de chaque paramètre sont inférieures chez les rats et supérieures chez les souris (en dépit d'exceptions chez les femelles), ce qui concorde avec l'observation de modifications statistiquement significatives à des concentrations inférieures chez les rats plutôt que chez les souris. De même, les CR_{05} étaient généralement inférieures chez les rates plutôt que les rats, conformément aux écarts observés de l'élimination du métabolite que l'on croit actif, l'ABA, chez les femelles, ainsi qu'à des modifications significatives qui surviennent plus tôt chez les femelles. En outre, bien que l'on ne les présente pas ici, les CR_{05} découlant de mesures effectuées à 3 et à 6 mois d'exposition sont plus basses chez les rates que chez les rats.

On a établi une CA d'après les CR_{05} des effets hématologiques chez les rats, en tenant quantitativement compte des variations interspécifiques de la cinétique et de la dynamique.

On a construit des modèles pharmacocinétiques pour l'assimilation et la métabolisation du 2-butoxyéthanol ainsi que pour les concentrations circulantes et l'excrétion rénale de son métabolite dérivé de l'acide acétique, l'ABA (Corley *et al.*, 1994; Lee *et al.*, 1998), comme il est décrit à la section 2.4.3.11. L'extrapolation des modèles à l'espèce humaine se fonde en grande partie sur l'ajustement (par élévation à la puissance 0,7 de la masse corporelle de l'individu) des paramètres métaboliques et sur les écarts physiologiques convenables dans la masse des organes et le débit sanguin. On a validé les estimations des paramètres extrapolés et le modèle humain par comparaison avec les rares données publiées sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans le sang et l'excrétion de l'ABA, chez les humains, pour chacune desquelles l'ajustement du modèle a été qualifié de raisonnable.

Cependant, un certain nombre d'hypothèses non vérifiées limitent l'utilité du modèle pour l'extrapolation interspécifique et les extrapolations des doses fortes aux faibles doses : l'élimination rénale de l'ABA se ferait par sécrétion saturable des tubes rénaux et serait limitée par la liaison des protéines plasmatiques. Les modèles ne semblent pas permettre une simple filtration glomérulaire de l'ABA non lié aux protéines et, ce qui est plus important encore, ils ne prévoient pas une éventuelle réabsorption, en fonction du pH, par le tube rénal. Ce dernier phénomène peut bien expliquer la dépendance apparente à la dose dans l'élimination de l'ABA, si l'accumulation de ce métabolite devait mener à une acidose métabolique, qui réduirait alors l'élimination du composé par les reins.

On ne peut donc justifier l'emploi des résultats modélisés, comme base convenable de l'extrapolation interspécifique de la composante toxicocinétique des coefficients d'ajustement pour le calcul de la CA, que par la validation mathématique des modèles. En fait, en raison des hypothèses biologiques non validées, inhérentes aux modèles, notamment pour ce qui concerne l'élimination rénale du principal métabolite, l'ABA, ces modèles ajoutent peu à l'extrapolation des paramètres cinétiques de base tels que l'aire sous la courbe ou l'élimination (clairance), par unité de masse corporelle de l'individu élevée à la puissance 0,7. Il s'ensuit que la simple comparaison des aires sous la courbe pour les humains et les animaux de laboratoire, à l'égard du métabolite actif, est aussi instructive pour l'extrapolation interspécifique.

On considère que le substitut pertinent des effets hématologiques est l'aire sous la courbe de la relation entre la concentration du métabolite que l'on croit toxique, l'ABA, puisque l'on possède des preuves de l'importance de la durée d'exposition et que cette approche est en l'occurrence plus prudente. L'extrapolation interspécifique est fondée, en partie, sur les données pertinentes de l'étude de Johanson et Johnsson (1991), qui ont dosé l'ABA dans le sang de cinq volontaires masculins en bonne santé (âge non précisé) 0, 2, 4 et 6 h avant et après une exposition de 2 heures au 2-butoxyéthanol par inhalation. Les résultats utiles à la détermination de l'aire sous la courbe étaient que la concentration d'ABA avait culminé après 2 à 4 heures et que les concentrations maximales étaient de 36 à 46 μM (moyenne 41) chez trois sujets, après 2 heures, et de 52 à 60 μM (moyenne 56) chez deux sujets, après 4 heures; la demi-vie moyenne dans le sang était de 4,3 h. L'analyse des moyennes présentées en tableaux par un modèle non compartimenté et un programme cinétique normal (WinNonLin) a abouti à

une aire sous la courbe de 230 $\mu M \cdot h$ à 7,1 h, une demi-vie terminale de 4,5 h et une aire sous la courbe extrapolée jusqu'à l'infini de 414 $\mu M \cdot h$. Comme ces chiffres se rapportent à 2 h d'exposition à 20 ppm (97 mg/m^3), l'aire sous la courbe est de 414/(2 × 20) = 10,4 $\mu M \cdot h/ppm \cdot h$. On n'a pas utilisé la valeur calculée par le modèle pharmacocinétique pour les humains, parce que l'ajustement des données expérimentales laissait à désirer.

L'étude la plus appropriée pour servir de base à la mesure comparative du substitut de l'extrapolation de cette partie du coefficient d'ajustement concernant la variation toxicocinétique interspécifique est celle de Dill *et al.* (1998) : ceux-ci ont exposé des groupes de 16 rats mâles et femelles F344 (la souche qui a servi à l'étude critique sur laquelle se basent les concentrations de référence) à 31,2, 62,5 ou 125 ppm (151, 302 ou 604 mg/m^3) et à 62,5, 125 ou 250 ppm (302, 604 ou 1 208 mg/m^3), 6 heures par jour, 5 jours par semaine, respectivement, pendant jusqu'à 18 mois. Ils ont prélevé des échantillons de sang, 1 jour, 2 semaines ainsi que 2, 6, 12 et 18 mois après l'exposition et des échantillons d'urine sur 16 heures, 2 semaines ainsi que 3, 6, 12 et 18 mois après l'exposition. Cette étude a signalé uniquement les aires sous la courbe pour la période postérieure à l'exposition. C'est pourquoi on a modélisé l'aire sous la courbe pour les animaux d'après le modèle pharmacocinétique de Lee *et al.* (1998), par intégration de la concentration d'ABA dans le sang veineux à 62,5 ppm pour une durée d'inhalation de 6 h, puis une période de non-exposition de 24 h. La valeur résultante a été de 2 077,5 $\mu M \cdot h/(62,5 \text{ ppm} \times 6 \text{ h}) = 5,54 \ \mu M \cdot h/ppm \cdot h$. Ce résultat est conforme à l'aire sous la courbe dans la période postérieure à l'exposition signalée par les auteurs, étant environ le double de cette dernière valeur.

Le rapport résultant entre l'aire sous la courbe des humains et l'aire sous la courbe des rats est de 10,4/5,54 ou 1,9, ce qui environ la moitié de la valeur par défaut (4) de cette composante. Cependant, bien que les données sur la toxicocinétique humaine (limitées à 5 volontaires masculins) suffisent à la détermination d'une tendance centrale pour la comparaison interspécifique, elles sont peu révélatrices de la composante toxicocinétique intraspécifique (individuelle) du coefficient d'incertitude, qui revient à la valeur par défaut [6].

L'information pertinente pour la prise en considération des deux composantes dynamiques interspécifiques et intraspéciques (individuelle) des coefficients d'incertitude et d'ajustement peut être tirée de plusieurs études dans lesquelles les effets directs de l'ABA ont été examinés *in vitro* sur plusieurs mesures de l'hémolyse des érythrocytes des rats et des humains (c'est-à-dire Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem, 1989; Udden, 1994; Udden et Patton, 1994), comme il en a été discuté à la section 2.4.3.10. D'après ces enquêtes, il existe une preuve cohérente selon laquelle les érythrocytes humains sont au moins 10 fois moins sensibles que les érythrocytes des rats; en conséquence, le coefficient par défaut de la composante interspécifique de la dynamique (2,5) peut être remplacé par la valeur de 0,1

---

6. Par exemple, il existe un polymorphisme génétique bien reconnu des alcool-déshydrogénases (groupe d'enzymes intervenant à la première étape de la métabolisation du 2-butoxyéthanol, pour l'oxyder en 2-butoxyéthanal); cependant, si cela suffit à remplacer la valeur par défaut de la variation individuelle, la proportion concernée de la population est suffisamment petite (c'est-à-dire 5 %) pour ne pas modifier sensiblement la tendance centrale.

(qui resterait prudente). Il est remarquable que les paramètres ultimes des études sur lesquelles cet ajustement se fonde (hématocrite et concentration d'hémoglobine) correspondent à certains de ceux d'études *in vivo* qui ont donné les concentrations admissibles minimales. Cependant, les données disponibles sur la variation intraspécifique (individuelle) de la dynamique se bornent principalement à une étude *in vitro* du sang de divers sous-groupes éventuellement sensibles de la population chez qui on n'a pas observé de réponse à la concentration administrée (n = 9, 9, 7 et 3) [Udden, 1994]. Dans plusieurs autres études, on a examiné l'hémolyse, généralement dans des échantillons de sang mis en commun, d'un nombre non précisé ou très petit d'individus (n = 3), uniquement pour servir de base à l'estimation de la tendance centrale de la comparaison interspécifique (Bartnik *et al.*, 1987; Ghanayem, 1989; Udden et Patton, 1994). Ces données ne permettaient pas de quantifier sensiblement la valeur de remplacement de la valeur par défaut; c'est pourquoi on conserve la valeur par défaut de 3,2.

Le coefficient composite global d'ajustement et d'incertitude est donc de 1,9 (toxicocinétique interspécifique) × 0,1 (toxicodynamique interspécifique) × 3,2 (toxicocinétique intraspécifique [individuelle]) × 3,2 (toxicodynamique intraspécifique [individuelle]) = 1,9.

D'après les arguments qui précèdent concernant la sensibilité relative à l'hématotoxicité provoquée par le 2-butoxyéthanol, on a calculé comme suit la CA :

$$CA = \frac{5{,}3 \text{ mg/m}^3}{1{,}9}$$

$$\cong 2{,}8 \text{ mg/m}^3$$

où :

- 5,3 mg/m^3 est la valeur des concentrations de référence, dans la partie inférieure de leur fourchette, pour les effets hématologiques dans l'étude à long terme avec des rats (NTP, 1998);
- 1,9 est le coefficient d'incertitude ou d'ajustement tiré des données et décrit ci-dessus.

La CA des effets hématologiques découlant des résultats d'enquêtes chez les animaux de laboratoire est semblable à la concentration à laquelle on a observé de légères altérations des paramètres sanguins chez les travailleurs (c'est-à-dire 2,2 mg/m^3), bien qu'il n'existe aucune corrélation avec les concentrations d'acide butoxyacétique dans l'urine et que l'information sur l'exposition ait été limitée (Haufroid *et al.*, 1997). Cependant, dans l'étude clinique à court terme avec des témoins internes (c'est-à-dire échantillons antérieurs et postérieurs à l'exposition), on n'a pas observé d'autres effets qu'un pouvoir d'irritation à des concentrations pouvant atteindre 942 mg/m^3 (Carpenter *et al.*, 1956).

3.3.3.2 Autres effets (non hématologiques)

On a calculé les CR_{05} d'autres effets non cancérogènes, y compris pour la pigmentation des cellules de Kupffer du foie (bien que cet effet soit considéré comme secondaire par rapport à l'hémolyse), de même que l'ulcération et l'hyperplasie du préestomac (toutes gravités confondues), d'après les observations faites chez des rats et des souris exposés pendant jusqu'à 2 ans au 2-butoxyéthanol (NTP, 1998). Pour ces effets discrets, on définit la CR_{05} comme la concentration de la substance correspondant à une augmentation de 5 % de l'incidence par rapport au taux de réponse de fond. On la calcule en ajustant d'abord le modèle suivant aux données sur la relation exposition-réponse (Howe, 1995) :

$$P(d) = q_0 + (1 - q_0) \cdot \left[1 - e^{-q_1 d - \ldots - q_k d^k} \right]$$

où d est la dose; k, le nombre de groupes exposés à une dose différente dans l'étude; $P(d)$, la probabilité d'apparition d'un effet chez l'animal à la dose d; $q_i > 0$, $i = 0,\ldots,k$, les paramètres à estimer.

On a ajusté les modèles aux données sur l'incidence, au moyen du programme THRESH (Howe, 1995), et on a calculé les CR_{05} comme étant la concentration C satisfaisant à la relation suivante :

$$\frac{P(C) - P(0)}{1 - P(0)} = 0{,}05.$$

Pour chacun des ajustements des modèles, on a effectué un test du khi carré pour déterminer le manque d'ajustement. Les degrés de liberté de ce test sont égaux à k moins le nombre de q_i dont l'estimation n'est pas nulle. Si p est inférieur à 0,05, le manque d'ajustement est notable. On a corrigé les CR_{05} calculées, pour tenir compte de l'exposition non continue, en les multipliant par 6/24 × 5/7.

Au tableau 8, on présente les résultats de l'ajustement des modèles de même que les valeurs brutes des CR_{05} et leurs limites inférieures de confiance à 95 % . Les graphiques sont illustrés à la figure 2. Le groupe exposé à la dose maximale a été omis des statistiques sur les ulcères du préestomac chez les souris mâles, en raison de la baisse qu'il présentait. Aucun des modèles ajustés n'a présenté un manque notable d'ajustement.

Les CR_{05} de ces effets non cancérogènes varient de 0,89 ppm (4,3 mg/m^3) [*l.i.c.* à 95 % = 0,73 ppm (3,5 mg/m^3)], pour l'hyperplasie de l'épithélium du préestomac des souris femelles, à 16,5 ppm (80 mg/m^3) [*l.i.c.* à 95 % = 10,9 ppm (53 mg/m^3)], pour la pigmentation des cellules de Kupffer chez les souris mâles. Conformément à la sensibilité plus grande des rats que des souris à

l'hémolyse provoquée par le 2-butoxyéthanol, on a déterminé des CR_{05} inférieures pour la pigmentation des cellules de Kupffer chez les rats.

On a déterminé une CA d'après la partie inférieure de la fourchette des CR_{05} correspondant à ces effets (c'est-à-dire l'hyperplasie de l'épithélium du préestomac chez les souris femelles), bien que la fourchette de ces valeurs soit relativement étroite. En outre, on a considéré l'hémosidérose comme secondaire par rapport à l'hémolyse, plutôt que comme un effet négatif directement relié à l'exposition au 2-butoxyéthanol. On a calculé la CA comme suit :

$$CA = \frac{4{,}3\ mg/m^3}{100}$$

$$\cong 0{,}04\ mg/m^3$$

où :

- 4,3 mg/m^3 est la concentration de référence associée à une augmentation de 5 % de l'incidence de l'hyperplasie de l'épithélium du préestomac chez les souris femelles $B6C3F_1$ exposées au 2-butoxyéthanol pendant 2 ans (NTP, 1998);
- 100 est le coefficient d'incertitude (× 10 pour la variation intraspécifique et × 10 pour la variation interspécifique). Les données disponibles sont considérées comme insuffisantes pour permettre le remplacement des valeurs par défaut des variations intra- et interspécifiques de la toxicocinétique et de la toxicodynamique par des valeurs déduites des données — c'est-à-dire que le rôle possible du métabolite que l'on croit toxique dans le déclenchement des effets irritants locaux est inconnu et que l'on n'a pas examiné la sensibilité relative.

Cette CA pour les lésions du préestomac protégerait les souris — chez qui on a estimé le pouvoir tumorigène à l'aide de modèles pluriétagés (Global82; Howe et Crump, 1982) —contre les papillomes ou les carcinomes des cellules squameuses du préestomac. Les CA calculées d'après l'incidence des tumeurs en d'autres emplacements sont supérieures au CA pour les tumeurs du préestomac, bien que la preuve d'une association avec le 2-butoxyéthanol soit considérée comme tout à fait limitée.

Il convient de noter que la CA fondée sur les lésions du préestomac est 70 fois plus faible que la CA calculée pour les effets hématologiques du 2-butoxyéthanol. Cependant, il importe de se rappeler que les CR_{05} des lésions non néoplasiques du préestomac ont été calculées à partir de l'incidence des lésions toutes gravités confondues, y compris celles que l'on considère comme très petites. En outre, l'association entre l'exposition au 2-butoxyéthanol et l'hémolyse a fait l'objet d'un examen beaucoup plus approfondi que l'association de cette exposition et des effets sur le préestomac, en bénéficiant de preuves (ténues cependant) d'effets hématologiques chez les humains.

3.3.4 Caractérisation du risque

Comme il en a déjà été question, l'inhalation semble la principale voie d'exposition de la population au Canada au 2-butoxyéthanol, d'après le peu de données disponibles sur les concentrations de ce composé dans les milieux naturels. La principale concentration de 2-butoxyéthanol dans l'air extérieur signalée dans l'étude de l'exposition dans plusieurs milieux était de 8,4 µg/m^3, avec un maximum de 243 µg/m^3. Cependant, comme il en sera question plus loin, on a peu confiance dans ces valeurs, en raison des méthodes d'analyse utilisées, bien qu'elles soient considérées comme prudentes. En fait, dans la seule autre étude canadienne relevée (dans laquelle le degré de confiance est plus grand), la concentration maximale dans l'air extérieur signalée près d'une source probable (une usine automobile) était inférieure (c'est-à-dire 7,3 µg/m^3). L'exposition par l'air intérieur est généralement plus grande que par l'air extérieur. Dans l'étude sur l'exposition dans plusieurs milieux, la concentration moyenne de 2-butoxyéthanol dans 50 échantillons d'air intérieur d'habitations canadiennes était de 27,5 µg/m^3, le maximum ayant été de 438 µg/m^3. Cependant, l'exposition au 2-butoxyéthanol par l'emploi de certains produits de consommation pourrait être beaucoup plus grande. Par exemple, selon les estimations prudentes des concentrations du composé dans l'air intérieur par suite d'émissions dues à certains produits ayant fait l'objet d'enquêtes récentes au Canada, ces concentrations atteignent 446 mg/m^3, tandis que les estimations des concentrations maximales dans l'air intérieur susceptibles de résulter de l'emploi de peintures ou de diluants pour peinture renfermant ce composé pourraient atteindre 18 390 mg/m^3.

D'après l'évaluation des données disponibles (principalement d'enquêtes toxicologiques chez des animaux de laboratoire), l'hématotoxicité est considérée comme le principal effet pour la caractérisation du risque potentiel pour les humains qui découle de l'exposition au 2-butoxyéthanol. Comme on l'a déjà décrit, on a calculé une CA de 2,8 mg/m^3 (2 800 µg/m^3) pour le 2-butoxyéthanol, d'après les concentrations de référence déterminées pour l'altération des paramètres hématologiques observés chez des rats et des souris, après une longue exposition et compte tenu des écarts interspécifiques de la toxicocinétique et la toxicodynamique. On a aussi calculé une CA plus prudente de 0,04 mg/m^3 (40 µg/m^3) pour les lésions cocritiques du préestomac signalées chez des souris exposées de façon chronique, bien que la confiance dans cette dernière valeur soit moins grande, pour les motifs exposés à la section 3.3.5.

La comparaison des degrés mesurés d'exposition dans l'air extérieur et des CA montre que l'exposition moyenne dans le milieu ambiant n'excède pas la CA pour les effets hématologiques (dans laquelle la confiance est plus grande) ou la CA plus prudente pour les lésions du préestomac. Cependant, la concentration maximale signalée dans l'air extérieur, selon l'étude de l'exposition dans plusieurs milieux, excède la moindre de ces CA (c'est-à-dire la CA pour les lésions du préestomac), bien que la confiance dans ces deux valeurs soit moindre. De même, les concentrations moyennes dans l'air intérieur signalées dans l'étude de l'exposition dans plusieurs milieux sont inférieures aux CA, tandis que la concentration maximale signalée excède, cette fois encore, la CA prudente.

La forte exposition dans l'air intérieur est probablement due à l'emploi de produits de consommation renfermant du 2-butoxyéthanol. En fait, les estimations brutes de l'exposition due à l'emploi direct de ces produits, bien qu'elles soient fondées sur des données peu nombreuses, excèdent de beaucoup les CA pour les effets nocifs sur la santé. La concentration estimée maximale de 2-butoxyéthanol dans l'air intérieur, d'après la surveillance des émissions provenant des produits susmentionnés est environ 10^4 fois plus grande que la CA la plus prudente pour les lésions du préestomac; le rapport entre cette concentration prédite, dans l'air intérieur, du fait des émissions dégagées par les produits de consommation, et la CA dans laquelle on a le plus confiance (c'est-à-dire pour les effets hématologiques) est d'environ 160. Cependant, les concentrations estimées dans l'air intérieur dues à l'emploi de peintures ou de diluants pour peinture renfermant du 2-butoxyéthanol, bien qu'elles soient fondées sur très peu de données et plusieurs hypothèses prudentes, excèdent même la CA la moins prudente, dans laquelle la confiance est plus grande, par jusqu'à quatre ordres de grandeur.

L'acquisition de données supplémentaires sur la teneur des produits de consommation actuellement vendus au Canada en 2-butoxyéthanol et sur les émissions émanant de ces produits est considérée comme hautement prioritaire.

3.3.5 Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine

Il existe un haut degré d'incertitude dans les estimations de l'exposition de la population, qui ont été établies pour la présente évaluation, faute de données suffisantes sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans les divers milieux de l'environnement. Bien que les estimations de l'exposition moyenne et de l'exposition la plus grave aient été fondées sur des données signalées dans l'étude canadienne de l'exposition dans plusieurs milieux, la méthode employée dans cette étude est considérée comme expérimentale, et la confiance dans les résultats est jugée faible. Par exemple, le taux effectivement récupéré de la substance, par l'analyse, était relativement faible (c'est-à-dire 52 % dans l'air), et beaucoup de concentrations étaient élevées même dans les essais à blanc; en outre, on a utilisé des solvants de désorption non standard pour extraire le 2-butoxyéthanol des échantillons prélevés dans le milieu. Cependant, les concentrations signalées peuvent être considérées comme prudentes, d'après la comparaison avec les concentrations inférieures signalées dans l'air extérieur près d'une source ponctuelle possible à Windsor, en Ontario. En outre, il existe un degré modéré d'incertitude concernant la contribution relative des aliments à la dose totale de 2-butoxyéthanol, puisque l'on n'a relevé aucune donnée pertinente de surveillance, ce qui pourrait constituer un domaine convenable d'enquêtes supplémentaires.

Pour les produits dont on a surveillé les émissions, la confiance dans l'exposition estimée est faible à modérée. On considère comme très peu fiable la valeur estimée de l'exposition due aux produits de consommation pour lesquels on ne possède pas de données sur les émissions, vu le peu de données sur les concentrations de 2-butoxyéthanol dans les produits actuellement utilisés au Canada. Cependant, d'après les quelques produits que l'on vient d'étudier à Santé Canada, les concentrations du

2-butoxyéthanol dans l'air intérieur prédites à partir des émissions mesurées sont semblables aux concentrations estimées d'après les scénarios d'emploi des produits, l'information limitée sur la composition de ces produits et l'hypothèse prudente d'un passage de tout le produit à l'air. L'acquisition de données supplémentaires sur la teneur des produits de consommation actuellement vendus au Canada en 2-butoxyéthanol et sur les émissions de ce composé par ces produits est considérée comme hautement prioritaire.

On est modérément certain que l'hématotoxicité est le principal effet critique du 2-butoxyéthanol, d'après les observations faites au cours d'études à court et à long terme avec diverses espèces d'animaux de laboratoire. Cependant, on ne possède que des preuves limitées selon lesquelles le 2-butoxyéthanol provoque des effets hématologiques chez les humains; en fait, les résultats d'enquêtes *in vitro* portent à croire que les humains sont peut-être moins sensibles que les rats, qui semblent les animaux de laboratoire les plus sensibles jusqu'à ce jour. Cette sensibilité moindre des humains se traduit par le petit coefficient d'incertitude appliqué à la CR_{05} dans le calcul de la CA, et le peu de données disponibles dans les études effectuées chez les humains ont montré que cette CA était protectrice. Même si la composante toxicocinétique interspécifique du coefficient composite global d'ajustement et d'incertitude était fondée sur un nombre limité de temps, elle ne vaut à peu près que la moitié de la valeur par défaut de la même composante. Cependant, la base de données relative à la composante qui influe fortement sur l'écart par rapport à la valeur par défaut du coefficient d'incertitude (c'est-à-dire la composante des variations interspécifiques de la dynamique) est beaucoup plus vaste.

Quoi qu'il en soit, il faudrait noter que l'on ne disposait d'aucune donnée sur les effets du 2-butoxyéthanol sur les paramètres hématologiques des rongeurs dans les études critiques de plus de 12 mois de durée. En outre, le nombre d'animaux dont on a examiné le sang à chaque étape était restreint.

On a calculé la CA à partir des estimations ponctuelles des concentrations de référence, par opposition aux *l.i.c.* à 95 %; cependant, l'emploi des *l.i.c.* ne modifierait pas considérablement la CA, puisque, pour la plupart des paramètres, la *l.i.c.* était moins de trois fois plus petite que l'estimation médiane. En outre, si les concentrations de référence des effets hématologiques avaient été déterminées à partir d'un taux de 10 % des témoins considérés comme « anormaux » (contre 5 % dans les calculs présentés), les valeurs résultantes varieraient d'un coefficient de moins de 1,5.

L'incertitude concernant la CA calculée à partir de la concentration de référence des lésions du préestomac des souris (bien que ces effets aient été constamment observés dans des études de la toxicité subchronique chez des rats et des souris et dans la seule étude chronique chez des souris) est de modérée à forte. Bien que le profil des effets porte à croire à une progression qui va de l'irritation à la formation de tumeurs en passant par l'ulcération, faute de renseignements sur le mode de déclenchement de ces lésions, y compris le rôle de métabolites que l'on croit toxiques, leur pertinence pour l'espèce humaine est inconnue mais ne peut pas être niée. Si ces lésions sont des effets locaux dus à l'ingestion, les souris sont susceptibles d'être considérablement plus sensibles, en raison de la durée

plus longue de séjour dans leur préestomac (peu acide) que dans l'œsophage humain. Parce que les animaux ont été exposés par inhalation au 2-butoxyéthanol, le lissage du poil peut avoir contribué à l'exposition à l'emplacement cible. Si l'ingestion, à l'occasion du lissage du poil, ou la clairance mucociliaire ont été significatives, alors la CA fondée sur les concentrations de référence calculées d'après les concentrations atmosphériques d'exposition surestimerait probablement le risque pour les humains (c'est-à-dire qu'il n'y aurait pas l'exposition supplémentaire par ingestion). Par ailleurs, l'absorption cutanée du 2-butoxyéthanol chez les humains (qui pourrait être considérable) n'a pas été prise en considération dans la détermination de la CA.

3.4 Conclusions proposées

LCPE 1999, 64*a*) : D'après les estimations prudentes de l'exposition et des effets au Canada, les quotients de risque pour la faune terrestre, les organismes du sol et les organismes aquatiques sont inférieurs à l'unité. Les risques environnementaux associés aux concentrations estimées de 2-butoxyéthanol susceptibles de se trouver au Canada semblent donc faibles. En conséquence, les données disponibles montrent qu'il est peu probable que le 2-butoxyéthanol pénètre dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions ayant ou de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou la diversité biologique. C'est pourquoi il est proposé de ne pas le considérer comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*a*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*b*) : Le 2-butoxyéthanol ne contribue pas à la destruction de l'ozone stratosphérique et ne contribue probablement pas beaucoup aux changements climatiques. En raison de sa très faible concentration estimée dans l'atmosphère au Canada, il est peu susceptible de jouer un rôle notable dans la formation d'ozone troposphérique. C'est pourquoi, d'après les données disponibles, on a conclu qu'il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger pour l'environnement essentiel à la vie. Il est donc proposé de ne pas le considérer comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*b*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*c*) : D'après les données disponibles, le 2-butoxyéthanol est considéré comme pénétrant dans l'environnement en une quantité, en une concentration ou dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine. Il est donc proposé de le considérer comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*) de la LCPE 1999.

Conclusion générale proposée : D'après l'évaluation critique de l'information pertinente, il est recommandé de considérer le 2-butoxyéthanol comme toxique au sens de l'article 64 de la LCPE 1999.

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre)

On considère comme nettement prioritaire, afin de faciliter la gestion du risque, de caractériser davantage les intervalles et la distribution des concentrations de 2-butoxyéthanol dans les produits de consommation accessibles au Canada ainsi que les émissions de ce composé auxquelles ces produits donnent lieu.

4.0 BIBLIOGRAPHIE

Aasmoe, L., J.-O. Winberg et J. Aarbakke. 1998. The role of liver alcohol dehydrogenase isoenzymes in the oxidation of glycolethers in male and female rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 150: 86-90.

Association canadienne des fabricants de produits chimiques. 1997. *Reducing emissions 4. A Responsible Care initiative, 1995 emissions inventory and five year projections*, Ottawa (Ontario).

Association canadienne des fabricants de produits chimiques. 1999a. *Reducing emissions 6. A Responsible Care initiative, 1997 emissions inventory and five year projections*, Ottawa (Ontario).

Association canadienne des fabricants de produits chimiques. 1999b. *Reducing emissions 7. A Responsible Care initiative, 1998 emissions inventory and five year projections*, Ottawa (Ontario).

ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk). 1996. *ASTER ecotoxicity profile*, National Health and Environmental Effects Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency, Duluth (Minnesota).

Atkins, H.L. 1999. Communication personnelle (lettre datée du 25 mars 1999). Transplantation de la moelle osseuse et recherche sur le cancer, Hôpital d'Ottawa, campus général, Ottawa (Ontario).

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 1998. *Toxicological profile for 2-butoxyethanol and 2-butoxyethanol acetate*, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta (Georgie).

Bartnik, F.G., A.K. Reddy, G. Klecak, V. Zimmermann, J.J. Hostynek et K. Kunstler. 1987. Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of n-butoxyethanol, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 8: 59-70.

Bauer, P., M. Weber, J.M. Mur, J.C. Protois, P.E. Bollaert, A. Condi, A. Larcan et H. Lambert. 1992. Transient non-cardiogenic pulmonary edema following massive ingestion of ethylene glycol butyl ether, *Intensive Care Med.*, 18: 250-251.

Beihoffer, J. et C. Ferguson. 1994. Determination of selected carboxylic acids and alcohols in groundwater by GC-MS., *J. Chromatogr. Sci.*, 32: 102-106.

Biospherics Inc. 1981a. *The acute toxicity of Wellaid 791 [2-butoxyethanol] to the grass shrimp, Palaemonetes pugio*. Rapport préparé pour la société Standard Oil par Biospherics Inc., Rockville (Maryland), 7 p., (projet 81-3-9689 GS).

Biospherics Inc. 1981b. *The acute toxicity of Wellaid 791 [2-butoxyethanol] to the mummichog, Fundulus heteroclitus*. Rapport préparé pour la société Standard Oil par Biospherics Inc., Rockville (Maryland), 7 p., (projet 81-3-9689 M).

Bringmann, G. et R. Kuehn. 1978. Testing of substances for their toxicity threshold: model organisms *Microcystis* (*Diplocystis*) *aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*, *Mitt. Int. Ver. Theor. Angew. Limnol.*, 21: 275-284.

Brinke, J.T. 1995. Development of new VOC exposure metrics and their relationship to "sick building syndrome" symptoms. Thèse de doctorat, Université de la Californie à Berkeley (Californie), août 1995.

Brown, K.W. et K.C. Donnelly. 1988. An estimation of the risk associated with the organic constituents of hazardous and municipal waste landfill leachates, *Hazard. Waste Hazard. Mater.*, 5: 1-30.

Bunce, N. 1996. *Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List #2 (PSL2)*. Rapport à Environnement Canada. Université de Guelph, Guelph (Ontario), 13 p.

Cao, X.L. 1999. *Emissions of glycol ethers from consumer products — a final report for 1998/1999 CEPA project*. Santé Canada, Ottawa (Ontario), juin 1999.

Carpenter, C.P. et H.F. Smyth Jr. 1946. Chemical burns of the rabbit cornea, *Am.J. Ophthalmol.*, 29: 1363-1372.

Carpenter, C.P., U.C. Pozzani, C.S. Weil, J.H. Nair, G.A. Keck et H.F. Smyth, Jr. 1956. The toxicity of butyl cellosolve solvent, *Arch. Ind. Health*, 14: 114-131.

Castle, L., C.P. Offen, M.J. Baxter et J. Gilbert. 1997. Migration studies from paper and board food packaging materials. 1. Compositional analysis, *Food Addit. Contam.*, 14(1): 35-44.

Chiewchanwit, T. et W.W. Au. 1995. Mutagenicity and cytotoxicity of 2-butoxyethanol and its metabolite, 2-butoxyacetaldehyde, in Chinese hamster ovary (CHO-AS52) cells, *Mutat. Res.*, 334: 341-346.

CIBA-GEIGY Corp. 1979. *96-hour acute toxicity to bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*)*. Rapport préparé pour CIBA-GEIGY par EN-CAS Analytical Laboratories, Winston-Salem (Caroline du Nord), 6 p. (rapport E-8566).

Ciccioli, P., E. Brancaleoni, A. Cecinato, R. Sparapani et M. Frattoni. 1993. Identification and determination of biogenic and anthropogenic volatile organic compounds in forest areas of northern and southern Europe and a remote site of the Himalaya region by high-resolution gas chromatography-mass spectrometry, *J. Chromatogr.*, 643: 55-69.

Ciccioli, P., A. Cecinato, E. Brancaleoni, M. Frattoni, F. Bruner et M. Maione. 1996. Occurrence of oxygenated volatile organic compounds (VOC) in Antarctica, *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 62: 245-253.

CMA (Chemical Manufacturers' Association). 1983. *90-day subchronic dermal toxicity study in rabbits with ethylene glycol monobutyl ether*, Washington (D.C.)(cité dans Tyler, 1984).

Collinot, J.P., J.C. Collinot, F. Deschamps D. Decolin, G. Siest et M.M. Galteau. 1996. Evaluation of urinary D-glucaric acid excretion in workers exposed to butyl glycol, *J. Toxicol. Environ. Health*, 48: 349-358.

Commission consultative auprès des ministres. 1995. *Rapport de la Commission consultative auprès des ministres sur la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire dans le cadre de la* Loi canadienne sur la protection de l'environnement *(LCPE)*, Gouvernement du Canada, Ottawa (Ont.), 26 p.

Conor Pacific Environmental Technologies Inc. 1998. *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Préparé par contrat pour Santé Canada (projet 741-6705).

Corley, R.A., G.A. Bormett et B.I. Ghanayem. 1994. Physiologically based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 129: 61-79.

Corley, R.A., D.A. Markham, C. Banks, P. Delorme, A. Masterman et J.M. Houle. 1997. Physiologically based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapour by humans, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 39: 120-130.

Crump, K. 1995. Calculation of benchmark doses for continuous data, *Risk Anal.*, 15: 79-89.

Crump, K.S. et C. Van Landingham. 1996. *BENCH_C: A Fortran program to calculate benchmark doses from continuous data*, ICF Consulting, Ruston (Louisiane).

Daisey, J.M., A.T. Hodgeson, W.J. Fisk, M.J. Mendell et J. Ten Brinke. 1994. Volatile organic compounds in twelve California office buildings: classes, concentrations and sources, *Atmos. Environ.*, 28(22): 3557-3562.

Dean, B.S. et E.P. Krenzelok. 1992. Clinical evaluation of pediatric ethylene glycol monobutyl ether poisonings, *Clin. Toxicol.*, 30: 557-563.

De Bortoli, M., H. Knöppel, E. Pecchio, A. Peil, L. Rogora, H. Schauenburg, H. Schlitt et H. Vissers. 1986. Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in northern Italy, *Environ. Int.*, 12: 343-350.

DHM (Direction de l'hygiène du milieu). 1998. *Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada*. Rapport inédit, Section des substances d'intérêt prioritaire, Direction de l'hygiène du milieu, Ottawa (Ont.) (ébauche, mars 1998).

Dieter, M.P., C.W. Jameson, R.R. Maronpot, R. Langenbach et A.G. Braun. 1990. The chemotherapeutic potential of glycol alkyl ethers: structure-activity studies of nine compounds in a Fischer-rat leukemia transplant model, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 26: 173-180.

Dill, J.A., K.M. Lee, D.J. Bates, D.J. Anderson, R.E. Johnson, B.J. Chou, L.T. Burka et J.H. Roycroft. 1998. Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in F344 rats and B6C3F1 mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153: 227-242.

DMER (Don Mackay Environmental Research) et AEL (Angus Environmental Limited). 1996. Pathways analysis using fugacity modeling of 2-butoxyethanol for the second Priority Substances List. Rapport préparé pour la Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, par DMER, Peterborough (Ont.) et par AEL, Don Mills (Ont.), mars 1996.

Dodd, D.E., W.M. Snellings, R.R. Maronpot et B. Ballantyne. 1983. Ethylene glycol monobutyl ether: acute, 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 68: 405-414.

Doe, J.E. 1984. Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment, *Environ. Health Perspect.*, 57: 199-206.

ECETOC (Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne). 1990. *Human exposure to N-nitrosamines, their effects, and a risk assessment for N-nitrosodiethanolamine in personal care products*, Bruxelles (Belgique), août 1990 (rapport technique 41; ISSN 07773-8072-41).

ECETOC (Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne). 1995. *The toxicology of glycol ethers and its relevance to man*, Bruxelles (Belgique), août 1995 (rapport technique 64).

Elias, Z., M.C. Danière, A.M. Marande, O. Poirot, F. Terzetti et O. Schneider. 1996. Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: results of different short-term tests, *Occup. Hyg.*, 2: 187-212.

Environnement Canada. 1997a. *Évaluations environnementales des substances d'intérêt prioritaire conformément à la* Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Guide version 1.0 — mars 1997, Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qc) [SPE 2/CC/3F].

Environnement Canada. 1997b. Résultats de l'avis publié sous le régime de l'article 16 de la LCPE concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le phtalate de di-(2)-éthylhexyle), section de l'utilisation des produits, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qc).

Environnement Canada. 1997c. Avis concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le phtalate de di(2-éthylhexyle), *Gazette du Canada*, partie I, 15 février 1997, p. 366-368.

Environnement Canada. 1999. Document connexe à l'évaluation environnementale du 2-méthoxyéthanol, du 2-éthoxyéthanol et du 2-butoxyéthanol, dans le cadre de la liste des substances d'intérêt prioritaire et de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Qc).

Exon, J.H., G.G. Mather, J.L. Bussiere, D.P. Olson et P.A. Talcott. 1991. Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: thymic atrophy and immunotoxicity, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 16: 830-840.

Flick, E.W. 1986. *Household and automotive cleaners and polishes*, 3e éd., Noyes Publications, Park Ridge (New Jersey).

Flick, E.W. 1989. Advanced cleaning product formulations: household, industrial, automotive, vol. 1, Noyes Publications, Park Ridge (New Jersey).

General Paint Ltd. 1997. *Material Safety Data Sheets for product codes 97-530, 79-905, 71-030.* Fiches publiées à l'adresse Internet suivante : www.generalpaint.com/msds, dernière mise à jour le 22 décembre 1997.

F3

Ghanayem, B.I. 1989. Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk *in vitro*, *Biochem. Pharmacol.*, 38: 1679-1684.

Ghanayem, B.I. 1996. An overview of the hematotoxicity of ethylene glycol ethers, *Occup. Hyg.*, 2: 253-268.

Ghanayem, B.I. et C.A. Sullivan. 1993. Assessment of the haemolytic activity of 2-butoxyethanol and its major metabolite, butoxyacetic acid, in various mammals including humans, *Hum. Exp. Toxicol.*, 12(4): 305-311.

Ghanayem, B.I., P.C. Blair, M.B. Thompson, R.R. Maronpot et H.B. Matthews. 1987. Effect of age on the toxicity and metabolism of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 91: 222-234.

Ghanayem, B.I., I.M. Sanchez et H.B. Matthews. 1992. Development of tolerance to 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia and studies to elucidate the underlying mechanisms, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 112: 198-206.

Gijsenbergh, F.P., M. Jenco, H. Veulemans, D. Groeseneken, R. Verberckmoes et H.H. Delooz. 1989. Acute butylglycol intoxication: a case report, *Hum. Toxicol.*, 8: 243-245.

Gollapudi, B.B., E.D. Barber, T.E. Lawlor et S.A. Lewis. 1996. Re-examination of the mutagenicity of ethylene glycol monobutyl ether to *Salmonella* tester strain TA97a, *Mutat. Res.*, 370: 61-64.

Grant, D., S. Sulsh, H.B. Jones, S.D. Gangolli et W.H. Butler. 1985. Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77: 187-200.

Green, C.E., G.R. Gordon, P.M. Cohen, H.W. Nolen, J.H. Peters et C.A. Tyson. 1996. *In vitro* metabolism of glycol ethers by human and rat hepatocytes, *Occup. Hyg.*, 2: 67-75.

Hardin, B.D., P.T. Goad et J.R. Burg. 1984. Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats, *Environ. Health Perspect.*, 57: 69-74.

Haufroid, V., F. Thirion, P. Mertens, J.P. Buchet et D. Lison. 1997. Biological monitoring of workers exposed to low levels of 2-butoxyethanol, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 70: 232-236.

Heindel, J.J., D.K. Gulati, V.S. Russell, J.R. Reel, A.D. Lawton et J.C. Lamb IV. 1990. Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 15: 683-696.

Hoflack, J.C., L. Lambolez, Z. Elias et P. Vasseur. 1995. Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in *Salmonella typhimurium* his⁻, *Mutat. Res.*, 341: 281-287.

Howard, P.H. 1993. *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals, vol. IV, Solvents 2*, Lewis Publishers, Chelsea (Michigan), 280 p.

Howard, P.H., R.S. Boethling, W.F. Jarvis, W.M. Meylan et E.M. Michalenko. 1991. *Handbook of environmental degradation rates*, Lewis Publishers, Chelsea (Michigan).

Howe, R.B. 1995. *THRESH: A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method*, KCF Kaiser Engineers, Inc., Ruston (Louisiane).

Howe, R.B. et K.S. Crump. 1982. *Global82: A computer program to extrapolate quantal animal toxicity data to low doses*, Science Research Systems, Ruston (Louisiane).

Jacobs, G.A., A. Castellazzi et P.J. Dierickx. 1989. Evaluation of a non-invasive human and an *in vitro* cytotoxicity method as alternatives to the skin irritation test on rabbits, *Contact Dermatitis*, 21: 239-244.

Jacobs, G.A. 1992. Eye irritation tests on two ethylene glycol ethers, *J. Am. Coll. Toxicol.* 11: 738.

Jay, K. et L. Stieglitz. 1995. Identification and quantification of volatile organic components in emissions of waste incineration plants, *Chemosphere*, 30: 1249-1260.

Johanson, G. 1986. Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled 2-butoxyethanol in man, *Toxicol. Lett.*, 34: 23-31.

Johanson, G. 1988. *Toxicokinetics of 2-butoxyethanol. Uptake, distribution, metabolism, and excretion in man and laboratory animals*, Institut national de la santé du travail, Solna (Suède), 78 p., (Arbete Och Halsa 3).

Johanson, G. et S. Johnsson. 1991. Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid in human blood after exposure to 2-butoxyethanol, *Arch. Toxicol.*, 65: 433-435.

Johanson, G., A. Boman et B. Dynésius. 1988. Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man, *Scand. J. Work Environ. Health*, 14: 101-109.

Kane, D.M. 1993. *Evaluation of ChemCAN2 — a fugacity-based multimedia exposure model used to predict the environmental fate of organic chemicals in Canada* (ébauche, 14 janvier 1993), 28 p.

Keith, G., C. Coulais, A. Edorh, M.C. Bottin et B. Rihn. 1996. Ethylene glycol monobutyl ether has neither epigenetic nor genotoxic effects in acute treated rats and in subchronic treated v-HA-*ras* transgenic mice, *Occup. Hyg.*, 2: 237-249.

Kennah, H.E. II, S. Hignet, P.E. Laux, J.D. Dorko et C.S. Barrow. 1989. An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness, *Fundam. Appl. Toxicol.* 12: 258-268

Kerckaert, G.A., R. Brauninger, R.A. LeBouef et R.J. Isfort. 1996. Use of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for carcinogenicity prediction of chemicals currently being tested by the National Toxicology Program in rodent bioassays, *Environ. Health Perspect.*, 104 (Suppl. 5): 1075-1084.

Krasavage, W.J. 1986. Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in male rats. Fundam, *Appl. Toxicol.*, 6: 349-355.

Kvelland, I. 1988. The mutagenic effect of five oil dispersants and of ethylene glycol-monobutyl-ether in bacteriophage T4D, *Hereditas*, 109: 149-150.

Lee, K.M., J.A. Dill, B.J. Chou et J.H. Roycroft. 1998. Physiologically based pharmacokinetic model for chronic inhalation of 2-butoxyethanol, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153: 211-226.

Meek, M.E., R. Newhook, R.G. Liteplo et V.C. Armstrong. 1994. Approach to assessment of risk to human health for Priority Substances under the *Canadian Environmental Protection Act*, *J. Environ. Sci. Health*, C12(2): 105-134.

MEEO (ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario). 1994. *Windsor Air Quality Study: TAGA 6000 survey results,* Comité de la qualité de l'air de Windsor, Imprimeur de la Reine pour l'Ontario, Toronto (Ont.), automne 1994 (PIBS 3152E; ISBN 0-7778-2831-6).

MEEO (ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario). 1996. Communication personnelle (datée du 20 juin 1996) de J. McGrachan, Etobicoke (Ont.), à J. Sealy, Santé Canada, Ottawa (Ont.), concernant la concentration de 2-butoxyéthanol dans les échantillons d'eau.

Morris, B.J., B.K. Shipp, T.A. Bartow et B.L. Blaylock. 1996. Oral exposure to 2-butoxyethanol alters immune response in BALB/c mice, *Toxicologist*, 30 (1-2): 342, (résumé 1756).

Nagano, K., E. Nakayama, M. Koyano, H. Oobayashi, H. Adachi et T. Yamada. 1979. [Atrophie des testicules de souris provoquée par les monoalkyléthers de l'éthylène glycol], *Jpn. J. Ind. Health*, 21: 29-35, (en japonais, avec résumé et tableaux en anglais).

Nagano, K., E. Nakayama, M. Koyano, H. Oobayashi, T. Nishizawa, H. Okuda et K. Yamazaki. 1984. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan, *Environ. Health Perspect.*, 57: 75-84.

Nisse, P., V. Coquelle-Couplet, X. Forceville et M. Mathieu-Nolf. 1998. Renal failure after suicidal ingestion of window cleaner. A case report, *Vet. Hum. Toxicol.*, 40(3): 173.

Norbäck, D., G. Wieslander et C. Edling. 1995. Occupational exposure to volatile organic compounds (VOCs), and other air pollutants from the indoor application of water-based paints, *Ann. Occup. Hyg.*, 39(6): 783-794.

Norbäck, D., G. Wieslander, C. Edling et G. Johanson. 1996. House painters' exposure to glycols and glycol ethers from water based paints, *Occup. Hyg.*, 2: 111-117.

NTP (National Toxicology Program). 1989. *Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether (CAS No. 111-76-2) administered to Fischer-344 rats on either gestational days 9 through 11 or days 11 through 13*, National Institutes of Health, Research Triangle Park, Caroline du Nord, (PB89-165849).

NTP (National Toxicology Program). 1993. *NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol (CAS Nos.109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F$_1$ mice*, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, Caroline du Nord, 122 p. + annexes (NTP Toxicity Report Series No. 26; NIH Publication 93-3349).

NTP (National Toxicology Program). 1998. *Toxicology and carcinogenesis studies of 2-butoxyethanol (CAS no. 111-76-2) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (inhalation studies)*. Ébauche de rapport technique, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, Caroline du Nord, (NTP TR 484).

PISC (Programme international sur la sécurité des substances chimiques). 1998. *2-Butoxyethanol*, Organisation mondiale de la santé, Genève (Suisse) (résumé succinct international sur l'évaluation des risques chimiques n° 10).

Plehn, W. 1990. Solvent emission from paints, *Proc. 5th Int. Conf. Indoor Air Qual. Climate 3 :* 563-568.

Rambourg-Schepens, M.O., M. Buffet, R. Bertault, M. Jaussaud, B. Journe, R. Fay et D. Lamiable. 1988. Severe ethylene glycol butyl ether poisoning. Kinetics and metabolic pattern, *Hum. Toxicol.*, 7: 187-189.

Rogozen, M.B., H.E. Rich, M.A. Gutman et D. Grosjean. 1987. Evaluation of potential toxic air contaminants, phase I, rapport final, State of California Air Resources Board, Sacramento (Californie), 23 décembre 1987 (contrat A4-131-32).

Rohm et Haas. 1989. Rapports sur la toxicité aiguë s'exprimant par l'irritation de la peau et des yeux (rapport final), avec feuilles protectrices et lettre datée du 8 octobre 1989 (doc 86-890001526S de l'EPA/OTS), cités dans ECETOC, 1995

Santé Canada. 1994. Loi canadienne sur la protection de l'environnement — *Évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire*, Direction de l'hygiène du milieu, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1995. *Enquête sur l'exposition des êtres humains aux contaminants dans le milieu. Un guide pour les calculs de l'exposition,* ministre d'Approvisionnements et Services Canada (ISBN 0-662-23543-6).

Santé Canada. 1998a. Communication personnelle sur les éthers glycoliques dans les produits de consommation, de P. Chowhan, Bureau de la sécurité des produits, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1998b. Communication personnelle sur les éthers glycoliques dans les produits cosmétiques, de C. Denman, Direction générale de la protection de la santé/DGPS, Ottawa (Ont.).

Santé Canada. 1998c. Communication personnelle sur les éthers glycoliques dans les pesticides, de V. Bergeron, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Ottawa (Ont.).

Schuler, R.L., B.D. Hardin, R.W. Niemeier, G. Booth, K. Hazelden, V. Piccirillo et K. Smith. 1984. Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term *in vivo* reproductive toxicity assay, *Environ. Health Perspect.*, 57: 141-146.

Shields, H.C., D.M. Fleischer et C.J. Weschler. 1996. Comparisons among VOCs measured in three types of U.S. commercial buildings with different occupant densities, *Indoor Air*, 6: 2-17.

SIDS (Screening Information Data Set). 1996. *2-Butoxyethanol*. Rapport d'évaluation initiale du SIDS pour la cinquième réunion d'évaluation initiale. Rapport préparé par la Worksafe Australia National Occupational Health and Safety Commission, pour l'Organisation de coopération et de développement économiques, 28 p.

Singh, P., S. Zhao et B.L. Blaylock. 1998. Topical exposure to 2-butoxyethanol alters systemic immune responses in BALB/c mice, *Toxicologist*, 42 (partie 1-S): 209 (résumé 1029).

Sivarao, D.V. et H.M. Mehendale. 1995. 2-Butoxyethanol autoprotection is due to resilience of newly formed erythrocytes to hemolysis, *Arch. Toxicol.*, 69: 526-532.

Smialowicz, R.J., W.C. Williams, M.M. Riddle, D.L. Andrews, R.W. Luebke et C.B. Copeland. 1992. Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18: 621-627.

Smyth, H.F. Jr., C.P. Carpenter, C.S. Weil, U.C. Pozzani et J.A. Striegel. 1962. Range-finding toxicity data: List VI, *Am. Ind. Hygiene Assoc. J.*, 23: 95-107.

SRC (Syracuse Research Corporation). 1988. *Syracuse Research Corporation calculated values*, Syracuse (N.Y.).

Statistique Canada. 1997. Données de la Division du commerce international, Ottawa (Ont.).

Stemmler, K., W. Mengon, D.J. Kinnison et J.A. Kerr. 1997. OH radical-initiated oxidation of 2-butoxyethanol under laboratory conditions related to the troposphere: product studies and proposed mechanism, *Environ. Sci. Technol.*, 31: 1496-1504.

Truhaut, R., H. Dutertre-Catella, N. Phu-Lich et V.N. Huyen. 1979. Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 51: 117-127.

Tuazon, E.C., S.M. Aschmann et R. Atkinson. 1998. Products of the gas-phase reactions of the OH radical with 1-methoxy-2-propanol and 2-butoxyethanol, *Environ. Sci. Technol.*, 32: 3336-3345.

Tyl, R.W., G. Millicovsky, D.E. Dodd, I.M. Pritts, K.A. France et L.C. Fisher. 1984. Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits following inhalation exposure, *Environ. Health Perspect.*, 57: 47-68.

Tyler, T.R. 1984. Acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monobutyl ether, *Environ. Health Perspect.*, 57: 185-191.

Udden, M.M. 1994. Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: II. Resistance in red blood cells from humans with potential susceptibility, *J. Appl. Toxicol.*, 14: 97-102.

Udden, M.M. 1996. Effects of butoxyacetic acid on human red cells, *Occup. Hyg.*, 2: 283-290.

Udden, M.M. et C.S. Patton. 1994. Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: I. Sensitivity in rats and resistance in normal humans, *J. Appl. Toxicol.*, 14: 91-96.

Union Carbide. 1980. *Butyl cellosolve: 9-day repeated dermal application to rabbits*, Corporate Applied Toxicology, Union Carbide Corporation, South Charleston (Virginie-Occidentale) [rapport de projet 43-76 du Centre de recherches Bushy Run] (cité dans Tyler, 1984).

Union Carbide. 1989. *Butyl cellosolve* in vitro *mutagenesis studies*. Batterie de trois essais avec pièces jointes, feuilles d'accompagnement et lettre datée du 6 juin 1989, société Union Carbide (doc. 86-890000946 de l'EPA/OTS) [cité dans ECETOC, 1995].

U.S. Department of Health and Human Services. 1990. *Occupational exposure to ethylene glycol monobutyl ether and ethylene glycol monobutyl ether acetate. Criteria for a recommended standard,* Cincinnati (Ohio), septembre 1990.

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1979. *Ice fog suppression using thin chemical films*, National Technical Information Service, U.S. Department of Commerce, Springfield (Virginie), janvier 1979, (rapport PB-294 275 du NTIS).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1984. Cité dans SIDS, 1996 (sans autres renseignements disponibles).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1997. *Exposure factors handbook. Vol. III. Activity factors*, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, Washington (D.C.), août 1997 (EPA/600/P-95/002Fc).

Van Leeuwen, C.J., P.T.J. Van Der Zandt, T. Aldenberg, H.J.M. Verhaar et J.L.M. Hermens. 1992. Application of QSARs, extrapolation and equilibrium partitioning in aquatic effects assessment. I. Narcotic industrial pollutants, *Environ. Toxicol. Chem.*, 11: 267-282.

Versar Inc. 1986. *Standard scenarios for estimating exposure to chemical substances during use of consumer product*, vol. 1. Préparé par contrat pour l'Exposure Evaluation Division, Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency, Washington (D.C.) (contrat n° 68-02-3968 de l'EPA, en date de septembre 1986).

Villalobos-Pietrini, R., S. Gómez-Arroyo, M. Altamirano-Lozano, P. Orozco et P. Ríos. 1989. Cytogenetic effects of some cellosolves, *Rev. Int. Contam. Ambient.*, 5: 41-48.

Vincent, R., A. Cicolella, I. Subra, B. Rieger, P. Poirot et F. Pierre. 1993. Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window cleaning agents, *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, 8(6): 580-586.

Welsch, F. et D. Stedman. 1984. Inhibition of metabolic cooperation between Chinese hamster V79 cells by structurally diverse teratogens, *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, 4: 285-301.

Wier, P.J., S.C. Lewis et K.A. Traul. 1987. A comparison of developmental toxicity evident at term to postnatal growth and survival using ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether and ethanol, *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, 7: 55-64.

Yasuhara, A., H. Shiraishi, M. Tsuji et T. Okuno. 1981. Analysis of organic substances in highly polluted river water by mass spectrometry, *Environ. Sci. Technol.*, 15: 570-573.

Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor et K. Mortelmans. 1992. *Salmonella* mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals, *Environ. Mol. Mutagen.*, 19 (Suppl. 21): 2-141.

Zissu, D. 1995. Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers, *Contact Dermatitis*, 32: 74-77.

Tableau 1 : Effets de la concentration et du temps sur l'hématocrite et la concentration d'hémoglobine plasmatique libre dans le sang de rat mis à incuber en présence d'acide butoxyacétique (ABA) *in vitro* (données tirées de Ghanayem, 1989)

	Temps écoulé depuis l'exposition (heures)				
	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0
Hématocrite (% de l'hématocrite des témoins)					
0,5 m*M* ABA		104	108	110	121
1,0 m*M* ABA		111	117	124	144
2,0 m*M* ABA	111	118	133	169	< 10
Hémoglobine plasmatique (g/dL)					
0,5 m*M* ABA		0,2	0,2	0,2	0,5
1,0 m*M* ABA		0,4	0,8	1,0	2,0
2,0 m*M* ABA		0,6	1,0	2,2	7,0

Tableau 2 : Effets de la concentration, du temps écoulé et du sexe sur l'hématocrite et la concentration d'hémoglobine plasmatique libre dans le sang humain mis à incuber en présence d'acide butoxyacétique (ABA) *in vitro* (données tirées de Ghanayem, 1989)

	Temps écoulé depuis l'exposition (heures)					
	Mâles			Femelles		
	1,0	2,0	4,0	1,0	2,0	4,0
Hématocrite (% de l'hématocrite des témoins)						
2,0 m*M* ABA	100,8	102,5	103,2	98,6	100,0	100,2
4,0 m*M* ABA	102,0	103,0	104,8	100,2	100,8	103,0
8,0 m*M* ABA	104,0	105,1	108,2	103,6	104,0	106,4
Hémoglobine plasmatique (g/dL)						
2,0 m*M* ABA	0,12	0,13	0,20	0,14	0,15	0,17
4,0 m*M* ABA	0,17	0,22	0,30	0,20	0,25	0,25
8,0 m*M* ABA	0,40	0,42	0,53	0,35	0,39	0,44

Tableau 3 : Dose journalière moyenne estimée de 2-butoxyéthanol dans six groupes d'âge de la population

Voie d'exposition	Dose journalière moyenne estimée de 2-butoxyéthanol dans six groupes d'âge de la population (µg/kg de m.c.)					
	0 à 6 mois [1]	7 mois à 4 ans [2]	5 à 11 ans [3]	12 à 19 ans [4]	20 à 59 ans [5]	60 ans et plus [6]
Air ambiant [7]	0,3	0,6	0,5	0,3	0,2	0,2
Air extérieur [8] (inhalation)	6,7	14	11	6,4	5,5	4,8
Air extérieur [8] (voie cutanée)	0,9	0,7	0,5	0,5	0,4	0,4
Eau potable [9]	0,2 [10]	0,01	0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Total partiel	**8,1**	**15**	**12**	**7,2**	**6,1**	**5,4**

1. Par hypothèse, pesant 7,5 kg, possédant 3 680 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 0,8 L d'eau et respirant 2,1 m^3 d'air (DHM, 1998).
2. Par hypothèse, pesant 15,5 kg, possédant 5 780 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 0,70 L d'eau et respirant 9,3 m^3 d'air (DHM, 1998).
3. Par hypothèse, pesant 31,0 kg, possédant 9 660 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 1,1 L d'eau et respirant 14,5 m^3 d'air (DHM, 1998).
4. Par hypothèse, pesant 59,4 kg, possédant 16 200 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 1,2 L d'eau et respirant 15,8 m^3 d'air (DHM, 1998).
5. Par hypothèse, pesant 70,9 kg, possédant 18 200 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 1,5 L d'eau et respirant 16,2 m^3 d'air (DHM, 1998).
6. Par hypothèse, pesant 72,0 kg, possédant 18 2000 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 1,6 L d'eau et respirant 14,3 m^3 d'air (DHM, 1998).
7. D'après la concentration moyenne de 2-butoxyéthanol dans les échantillons d'air ambiant collectés à l'extérieur de 50 habitations du Canada, c'est-à-dire 8,4 µg/m^3 (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). On n'a pas décelé le composé dans 68 % de ces échantillons, pour lesquels on a posé que la concentration était de 0,42 µg/m^3 (la moitié de la limite de détection de 0,84 µg/m^3). On a aussi posé que chaque groupe d'âge passait en moyenne 3 h/j à l'extérieur.
8. D'après la concentration moyenne de 2-butoxyéthanol dans 50 échantillons d'air intérieur prélevés dans des habitations du Canada, c'est-à-dire 27,5 µg/m^3 (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). On n'a pas décelé le composé dans 34 % de ces échantillons, pour lesquels on a posé que la concentration était de 0,42 µg/m^3 (la moitié de la limite de détection de 0,84 µg/m^3). La dose journalière moyenne de 2-butoxyéthanol attribuable à l'air intérieur, absorbée par voie cutanée, a été calculée par combinaison de la concentration moyenne dans l'air intérieur (27,5 µg/m^3), d'après une étude de plusieurs milieux au Canada, le débit respiratoire et les données sur la masse corporelle de la DHM (1998), les estimations de la surface de l'épiderme de Santé Canada (1995) et un coefficient moyen de perméabilité de 3 cm/h tiré de Corley *et al.* (1997). On a aussi posé que chaque groupe d'âge passait en moyenne 21 h/j à l'intérieur.
9. D'après la concentration moyenne de 2-butoxyéthanol dans 50 échantillons d'eau potable prélevés dans des habitations du Canada, c'est-à-dire 0,18 µg/L (limite de détection de 0,02 µg/L; fréquence de détection de 0,68). On a posé pour les échantillons de concentration indécelable que celle-ci était de 0,01 µg/L (la moitié de la limite de détection de 0,02 µg/L).

10. Dans l'hypothèse selon laquelle les nourrissons étaient exclusivement nourris au lait maternisé et qu'ils en consommaient 800 mL, préparé avec l'eau du robinet (DHM, 1998).

Nota : Faute de données suffisantes, on n'a pas pu estimer la dose attribuable au sol ou à la nourriture.

Tableau 4 : Dose journalière raisonnablement la plus pessimiste de 2-butoxyéthanol dans six groupes d'âge de la population

Voie d'exposition	Dose journalière raisonnablement la plus pessimiste de 2-butoxyéthanol dans six groupes d'âge de la population (µg/kg de m.c.)					
	0 à 6 mois [1]	7 mois à 4 ans [2]	5 à 11 ans [3]	12 à 19 ans [4]	20 à 59 ans [5]	60 ans et plus [6]
Air ambiant [7]	8,5	18	14	8,1	6,9	6,0
Air extérieur [8] (inhalation)	107	230	179	102	88	76
Air extérieur [8] (voie cutanée)	18	14	12	10	9,5	9,3
Eau potable [9]	0,5 [10]	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
Total partiel	**134**	**262**	**205**	**120**	**105**	**91**

1. Par hypothèse, pesant 7,5 kg, possédant 3 680 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 0,8 L d'eau et respirant 2,1 m^3 d'air (DHM, 1998).
2. Par hypothèse, pesant 15,5 kg, possédant 5 780 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 0,70 L d'eau et respirant 9,3 m^3 d'air (DHM, 1998).
3. Par hypothèse, pesant 31,0 kg, possédant 9 660 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 1,1 L d'eau et respirant 14,5 m^3 d'air (DHM, 1998).
4. Par hypothèse, pesant 59,4 kg, possédant 16 200 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 1,2 L d'eau et respirant 15,8 m^3 d'air (DHM, 1998).
5. Par hypothèse, pesant 70,9 kg, possédant 18 200 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 1,5 L d'eau et respirant 16,2 m^3 d'air (DHM, 1998).
6. Par hypothèse, pesant 72,0 kg, possédant 18 2000 cm^2 d'épiderme (Santé Canada, 1995) et, quotidiennement, buvant 1,6 L d'eau et respirant 14,3 m^3 d'air (DHM, 1998).
7. D'après la concentration maximale de 2-butoxyéthanol dans les échantillons d'air ambiant collectés à l'extérieur de 50 habitations du Canada, c'est-à-dire 243 µg/m^3 (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998).
8. D'après la concentration maximale de 2-butoxyéthanol dans 50 échantillons d'air intérieur prélevés dans des habitations du Canada, c'est-à-dire 438 µg/m^3 (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). La dose journalière moyenne de 2-butoxyéthanol attribuable à l'air intérieur, absorbée par voie cutanée, a été calculée par combinaison de la concentration moyenne dans l'air intérieur (438 µg/m^3), d'après une étude de plusieurs milieux au Canada, le débit respiratoire et les données sur la masse corporelle de la DHM (1998), les estimations de la surface de l'épiderme de Santé Canada (1995) et un coefficient moyen de perméabilité de 4 cm/h tiré de Corley *et al.* (1997).
9. D'après la concentration maximale de 2-butoxyéthanol dans 29 échantillons d'eau potable prélevés en Ontario, c'est-à-dire 5,0 µg/L (MEEO, 1996).
10. Dans l'hypothèse selon laquelle les nourrissons étaient exclusivement nourris au lait maternisé et qu'ils en consommaient 800 mL, préparé avec l'eau du robinet (DHM, 1998).

Nota : Faute de données suffisantes, on n'a pas pu estimer la dose attribuable au sol ou à la nourriture.

Tableau 5 : Estimations de la limite supérieure de la dose journalière de 2-butoxyéthanol attribuable aux produits de consommation

Milieu d'exposition	Hypothèses	Dose estimée par événement (mg/kg de m.c.)	Dose journalière moyenne estimée (mg/kg de m.c.)
EXPOSITION D'APRÈS LES DONNÉES SUR LES ÉMISSIONS DES PRODUITS			
Nettoyant liquide tout usage	Exposition par inhalation - La gamme des concentrations dans une pièce normale a été calculée comme étant de 134 à 446 mg/m ^{3}, d'après un débit moyen mesuré d'émission (Cao, 1999), une surface émettrice de 1 m^2, un volume de la pièce de 17,4 m^3 et 0,18 remplacement de l'air de la pièce à l'heure. - On pose une durée d'exposition de 0,47 h, un débit respiratoire de 1,3 m^3/h, pour un adulte ordinaire, au cours d'une période d'activité peu intense et une fréquence d'emploi de 360 jours par année (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998). (446 mg/m ^{3}) (0,47 h) (360/365 j) (1,3 m^3/h) (70,9 kg)	3,8 [concentration maximale estimée dans l'air intérieur de 446 mg/m ^{3}]	3,8

Milieu d'exposition	Hypothèses	Dose estimée par événement (mg/kg de m.c.)	Dose journalière moyenne estimée (mg/kg de m.c.)
Nettoyant pour le verre	Exposition par inhalation - La gamme des concentrations dans une pièce normale a été calculée comme étant de 45 à 128 mg/m ^{3}, d'après un débit moyen mesuré d'émission (Cao, 1999), une surface émettrice de 1 m^2, un volume de la pièce de 17,4 m^3 et 0,18 remplacement de l'air de la pièce à l'heure. - On pose une durée d'exposition de 0,47 h, un débit respiratoire de 1,3 m^3/h, pour un adulte ordinaire, au cours d'une période d'activité peu intense et une fréquence d'emploi de 360 jours par année (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998). (128 mg/m ^{3}) (0,47 h) (360/365 j) (1,3 m^3/h) (70,9 kg)	1,1 [concentration maximale estimée dans l'air intérieur de 128 mg/m ^{3}]	1,1
Dissolvant pour vernis à ongles	Exposition par inhalation - La concentration dans une pièce normale a été calculée comme étant de 19 mg/m ^{3}, d'après un débit moyen mesuré d'émission (Cao, 1999), une surface émettrice de 0,09 m^2, un volume de la pièce de 17,4 m^3 et 0,18 remplacement de l'air de la pièce à l'heure. - On pose une durée d'exposition de 0,25 h, une fréquence d'emploi de 0,29 fois/jour (ECETOC, 1990) et un débit respiratoire de 1,3 m^3/h, pour un adulte ordinaire, au cours d'une période d'activité peu intense (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998). (19 mg/m ^{3}) (0,25 h) (0,29 fois/jour) (1,3 m^3/h) (70,9 kg)	0,087 [concentration estimée dans l'air intérieur de 19 mg/m ^{3}]	0,025

Milieu d'exposition	Hypothèses	Dose estimée par événement (mg/kg de m.c.)	Dose journalière moyenne estimée (mg/kg de m.c.)
Coloration permanente (pour les cheveux)	Exposition par inhalation - La concentration dans une pièce normale a été calculée comme étant de 25 mg/m^3, d'après un débit moyen mesuré d'émission (Cao, 1999), une surface émettrice de 0,13 m^2, un volume de la pièce de 17,4 m^3 et 0,18 remplacement de l'air de la pièce à l'heure. - On pose une durée d'exposition de 0,5 h, une fréquence d'emploi de 0,033 fois/jour (ECETOC, 1990) et un débit respiratoire de 1,3 m^3/h, pour un adulte ordinaire, au cours d'une période d'activité peu intense (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998). $\frac{(25\ mg/m^3)\ (0,5\ h)\ (0,033\ fois/jour)\ (1,3\ m^3/h)}{(70,9\ kg)}$	0,23 [concentration estimée dans l'air intérieur de 25 mg/m^3]	0,008
EXPOSITION D'APRÈS LA COMPOSITION DU PRODUIT			

Milieu d'exposition	Hypothèses	Dose estimée par événement (mg/kg de m.c.)	Dose journalière moyenne estimée (mg/kg de m.c.)
Vernis à ongles	Exposition cutanée [1] - D'après la limite supérieure de la gamme de concentrations de > 3 à 10 % de 2 -butoxyéthanol dans le vernis à ongles. - On pose l'emploi, chaque fois, d'une quantité typique de vernis à ongles de 0,28 g et une fréquence maximale d'emploi de 0,71 fois par jour, pour les seuls utilisateurs (U.S. EPA, 1997). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998). (0,10) (0,28 g) (0,71 fois/jour) (1 000 mg/g) (70,9 kg)	0,4	0,3
Dissolvant pour vernis à ongles	Exposition cutanée [1] - D'après la limite supérieure de la gamme de concentrations de > 3 à 10 % de 2 -butoxyéthanol dans le dissolvant. - On pose l'emploi, chaque fois, d'une quantité typique de dissolvant pour vernis à ongles de 3,06 g et une fréquence maximale d'emploi de 0,29 fois par jour, pour les seuls utilisateurs (U.S. EPA, 1997). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998). (0,10) (3,06 g) (0,29 fois/jour) (1 000 mg/g) (70,9 kg)	4,3	1,3

Milieu d'exposition	Hypothèses	Dose estimée par événement (mg/kg de m.c.)	Dose journalière moyenne estimée (mg/kg de m.c.)
Colorant capillaire	Exposition cutanée [1] - Estimation maximale proportionnelle à la durée et fondée sur le fait que le produit appliqué peut s'enlever par rinçage. - D'après la limite supérieure de la gamme de concentrations de > 3 à 10 % de 2 -butoxyéthanol dans le colorant capillaire subsistant sur le cuir chevelu pendant 30 min., puis rincé. La fréquence maximale d'emploi, pour les utilisateurs seulement, est de 0,033 fois par jour (une fois par mois) [ECETOC, 1990]. - La vitesse horaire maximale estimée de perméation est posée égale à 138 à 198 µg/(cm ^{2}·h) [gamme moyenne de la dose de 2-butoxyéthanol par voie cutanée, d'après des études *in vivo* et *in vitro* de Johanson *et al.* (1988) et Bartnik *et al.* (1987)]. - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998) et, pour sa tête, une surface de 1 275 cm ^{2} (Santé Canada, 1995). (0,10) (0,138 à 0,198 mg[cm ^{2}·h]) (1 275 cm ^{2}) (0,5 h) (0,033 fois/j) (70,9 kg)	0,1 à 0,2	0,004 à 0,006
Nettoyant liquide tout usage	Exposition par inhalation [2] - Fondée sur une concentration maximale de 10 % de 2-butoxyéthanol dans le nettoyant liquide tout usage (Flick, 1986, 1989). - On pose pour chaque emploi une masse de 35 g, une durée d'exposition de 0,47 h, un volume de la pièce de 20 m ^{3}, un débit respiratoire de 1,3 m ^{3}/h pour un adulte ordinaire effectuant une activité peu intense et une fréquence d'emploi de 360 j/an (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998) (0,10) (360/365 j) (35 000 mg) (0,47 h) (1,3 m ^{3}/h) (20 m ^{3}) (70,9 kg)	1,5 [concentration estimée dans l'air intérieur de 175 mg/m ^{3}]	1,5

Milieu d'exposition	Hypothèses	Dose estimée par événement (mg/kg de m.c.)	Dose journalière moyenne estimée (mg/kg de m.c.)
	Exposition cutanée [1] - Fondée sur une concentration maximale de 10 % de 2-butoxyéthanol dans le nettoyant liquide tout usage (Flick, 1986, 1989). - On pose une fréquence d'emploi de 360 jours par année, une surface exposée de 400 cm^2 (les deux paumes de la main), une masse volumique du produit de 1,19 g/cm^3 et une épaisseur du produit sur les mains de 2,1 $\times 10^{-3}$ cm (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998) $\frac{(0,10)\,(360/365\ j)\,(400\ cm^2)\,(1\,190\ mg/cm^3)\,(2,1 \times 10^{-3}\ cm)}{(70,9\ kg)}$	1,4	1,4
Nettoyant en aérosol tout usage	**Exposition par inhalation** [2] - Fondée sur une concentration maximale de 10 % de 2-butoxyéthanol dans le nettoyant en aérosol tout usage (Flick, 1986, 1989). - On pose l'emploi, chaque fois, d'une masse de 76 g, une durée d'exposition de 0,47 h, un volume de la pièce de 20 m^3, un débit respiratoire de 1,3 m^3/h pour un adulte ordinaire effectuant une activité peu intense et une fréquence d'emploi de 360 j/an (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998) $\frac{(0,10)\,(360/365\ j)\,(76\,000\ mg)\,(0,47\ h)\,(1,3\ m^3/h)}{(20\ m^3)\,(70,9\ kg)}$	3,3 [concentration estimée dans l'air intérieur de 380 mg/m^3]	3,2

Milieu d'exposition	Hypothèses	Dose estimée par événement (mg/kg de m.c.)	Dose journalière moyenne estimée (mg/kg de m.c.)
	Exposition cutanée [1] - Fondée sur une concentration maximale de 10 % de 2-butoxyéthanol dans le nettoyant en aérosol tout usage (Flick, 1986, 1989). - On pose une fréquence d'emploi de 360 jours par année, un e surface exposée de 400 cm^2 (les deux paumes de la main), une masse volumique du produit de 0,88 g/cm^3 et une épaisseur du produit sur les mains de 2,1 $\times 10^{-3}$ cm (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998) $\frac{(0,10)\ (360/365\ j)\ (400\ cm^2)\ (880\ mg/cm^3)\ (2,1 \times 10^{-3}\ cm)}{(70,9\ kg)}$	1,0	1,0
Peintures au latex ou à l'huile	**Exposition par inhalation** [2] - Fondée sur une concentration maximale de 6 % de 2-butoxyéthanol dans la peinture (Plehn, 1990). - On pose l'emploi, chaque fois, d'une masse de 6 130 g, une durée d'exposition de 5,5 h, un volume de la pièce de 20 m^3, un débit respiratoire de 1,3 m^3/h pour un adulte ordinaire effectuant une activité peu intense et une fréquence d'emploi de 7 j/an (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998) $\frac{(0,06)\ (7/365\ j)\ (6\ 130\ 000\ mg)\ (5,5\ h)\ (1,3\ m^3/h)}{(20\ m^3)\ (70,9\ kg)}$	1 855 [concentration estimée dans l'air intérieur de 18 390 mg/m^3]	36

Milieu d'exposition	Hypothèses	Dose estimée par événement (mg/kg de m.c.)	Dose journalière moyenne estimée (mg/kg de m.c.)
	Exposition cutanée [1] - Fondée sur une concentration maximale de 6 % de 2-butoxyéthanol dans la peinture (Plehn, 1990). - On pose une fréquence d'emploi de 7 jours par année, une surface exposée de 220 cm^2 (10 % du visage, des mains et des avant-bras), une épaisseur du produit sur les mains de $9{,}81 \times 10^{-3}$ cm et une masse volumique du produit de 1 240 mg/cm^3 (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998) $\frac{(0{,}06)\,(7/365\ j)\,(220\ cm^2)\,(1\,240\ mg/cm^3)\,(9{,}81 \times 10^{-3}\ cm)}{(70{,}9\ kg)}$	2,3	0,04
Diluant pour peinture	**Exposition par inhalation** [2] - Fondée sur une concentration maximale de 30 % de 2-butoxyéthanol dans le diluant pour peinture (General Paint Ltd., 1997). - On pose l'emploi, chaque fois, d'une masse de 5 430 g, une durée d'exposition de 0,5 h, un volume de la pièce de 125 m^3, un débit respiratoire de 1,3 m^3/h pour un adulte ordinaire effectuant une activité peu intense et une fréquence d'emploi de 48 j/an (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998) $\frac{(0{,}30)\,(48/365\ j)\,(5\,430\,000\ mg)\,(0{,}5\ h)\,(1{,}3\ m^3/h)}{(125\ m^3)\,(70{,}9\ kg)}$	119 [concentration estimée dans l'air intérieur de 13 032 mg/m^3]	16

Milieu d'exposition	Hypothèses	Dose estimée par événement (mg/kg de m.c.)	Dose journalière moyenne estimée (mg/kg de m.c.)
	Exposition cutanée [1] - Fondée sur une concentration maximale de 30 % de 2-butoxyéthanol dans le diluant pour peinture (General Paint Ltd., 1997). - On pose une fréquence d'emploi de 48 jours par année, une surface exposée de 795 cm^2 (les deux mains), une épaisseur du produit sur les mains de 3,25 $\times 10^{-3}$ cm et une masse volumique du produit de 0,80 g/cm^3 (Versar Inc., 1986). - On pose, pour le Canadien adulte ordinaire, une masse corporelle de 70,9 kg (DHM, 1998) $\frac{(0,30)\,(48/365\ j)\,(795\ cm^2)\,(800\ mg/cm^3)\,(3,25 \times 10^{-3}\ cm)}{(70,9\ kg)}$	8,7	1,2

1. Les estimations de la dose absorbée par voie cutanée de 2 -butoxyéthanol dans les produits liquides de consommation se fondent sur l'hypothèse selon laquelle une partie de la peau entre en contact avec le liquide, et la quantité absorbée est directement proportionnelle à la surface de peau exposée. On pose que tout l'ingrédient présent dans le liquide est absorbé par la peau. Les scénarios standard d'exposition par absorption cutanée d'ingrédients présents dans les produits liquides de consommation (p. ex., Versar Inc., 1986; U.S. EPA, 1997) comprennent souvent des surfaces recommandées de peau et des épaisseurs recommandées de produit, selon le type de produit et ses modalités d'utilisation. Par exemple, dans Versar Inc. (1986), on pose pour la paume des deux mains d'un adulte une surface de 400 cm^2 pour les scénarios dans lesquels on utilise des produits nettoyants liquides et de 220 cm^2 pour la fraction (c'est-à-dire 10 %) de la surface de la peau du visage, des mains et des avant-bras d'un adulte de taille moyenne qui risque d'être couverte par des éclaboussures de peinture au cours de l'application d'une peinture au latex. Souvent, on ne dispose pas de données expérimentales sur l'épaisseur étalée de certains types de produits de consommation et on les estime par analogie avec d'autres substances liquides.

2. Les estimations des doses inhalées se fondent sur les hypothèses selon lesquelles l'ingrédient est complètement et instantanément libéré par le produit appliqué, la concentration est homogène dans tout le volume hypothétique et aucun échange d'air ne survient entre ce volume et les volumes contigus. Les scénarios standard d'exposition par inhalation aux ingrédients volatils des produits de consommation utilisés dans les locaux intérieurs (p. ex., Versar Inc., 1986; U.S. EPA, 1997) recommandent souvent, pour les pièces, des volumes censés être représentatifs d'une résidence où les produits sont ordinairement utilisés. Par exemple, dans Versar Inc. (1986), on pose un volume de 20 m^3 pour la pièce dans laquelle se déroulent des tâches employant des nettoyants aérosols et liquides tout usage et des peintures, tandis qu'un volume plus important (125 m^3) est recommandé pour l'utilisation du diluant pour laque, puisque le nettoyage est censé avoir lieu dans le sous-sol plutôt que dans une autre pièce de la maison.

Tableau 6 : CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des effets hématologiques chez les souris

	CR_{05} (ppm)	*l.i.c.* à 95 % (ppm)	*F*	degrés de liberté	*P*
Souris mâles					
Hématocrite (autom.)	18,6	9,1	1,13	1,35	0,30
Hématocrite (manuel)	19,6	8,9	0,51	1,35	0,48
Hémoglobine	17,1	7,2	0,88	1,35	0,35
Étrythrocytes	23,7	9,4	0,19	1,35	0,66
Plaquettes	2,1	1,0	1,89	1,35	0,18
Souris femelles					
Hématocrite (autom.) [1]	11,6	6,1	0	0,36	1,00
Hématocrite (manuel) [1]	10,1	5,3	0	0,36	1,00
Hémoglobine	3,4	1,6	2,54	1,36	0,12
Étrythrocytes [1]	9,4	4,9	0	0,36	1,00
Volume cellulaire moyen	12,6	2,4	0,34	1,36	0,56
Plaquettes	8,6	1,9	1,82	1,36	0,19

1. On élimine le groupe exposé à la dose maximale afin de supprimer le fléchissement dans le rapport entre la dose et la réponse.

Tableau 7 : CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des effets hématologiques chez les rats

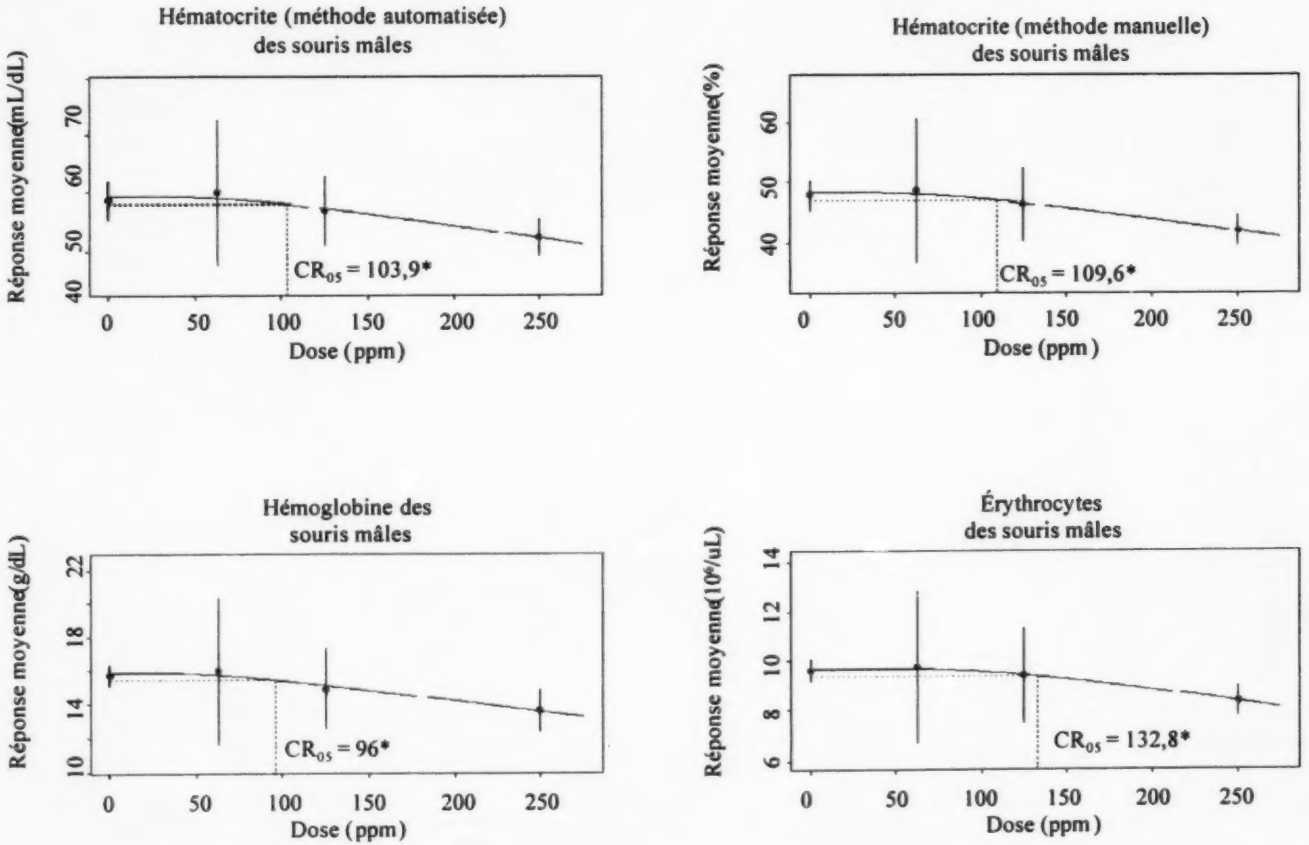
	CR_{05} (ppm)	*l.i.c.* à 95 % (ppm)	*F*	degrés de liberté	*p*
Rats mâles					
Hématocrite (autom.)	6,9	1,3	0	0,23	1,00
Hématocrite (manuel)	7,3	1,1	0	0,23	1,00
Hémoglobine	8,0	3,7	0	0,23	1,00
Étrythrocytes	6,6	2,8	0	0,23	1,00
Réticulocytes	12,6	2,1	0	0,23	1,00
Volume cellulaire moyen	7,1	4,6	0	0,23	1,00
Hémoglobine globulaire moyenne	6,1	1,6	0	0,23	1,00
Rats femelles					
Hématocrite (autom.)	9,3	6,3	0	0,23	1,00
Hématocrite (manuel)	12,3	12,1	0	0,23	1,00
Hémoglobine	7,9	5,0	0	0,23	1,00
Étrythrocytes	3,9	2,3	0	0,23	1,00
Réticulocytes	3,0	1,1	0	0,23	1,00
Volume cellulaire moyen	1,7	0,27	0	0,23	1,00
Hémoglobine cellulaire moyenne	1,1	0,23	0	0,23	1,00

Tableau 8 : CR_{05} et information pour l'ajustement des modèles des autres paramètres non hématologiques

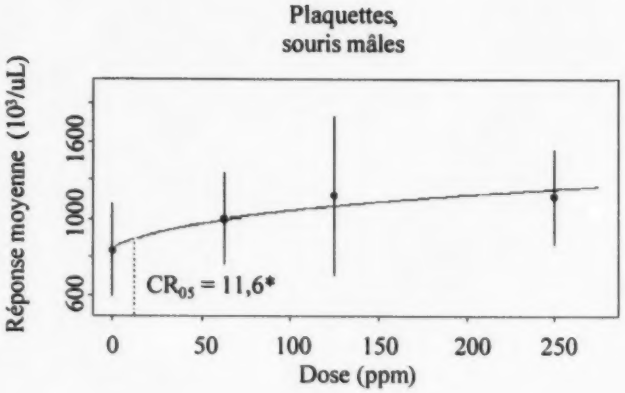
	CR_{05} (ppm)	*l.i.c.* à 95 % (ppm)	Chi carré	degrés de liberté	*p*
Pigmentation des cellules de Kupffer (rats mâles)	1,1	0,68	0,05	1	0,82
Pigmentation des cellules de Kupffer (rats femelles)	2,2	0,68	1,44	1	0,23
Ulcère du préestomac (souris mâles) [1]	12,4	5,8	0,35	1	0,55
Hyperplasie de l'épithélium du préestomac (souris mâles)	3,9	3,0	0,97	2	0,61
Ulcère du préestomac (souris femelles)	4,3	3,2	0,001	1	0,91
Hyperplasie de l'épithélium du préestomac (souris femelles)	0,89	0,73	4,05	2	0,13
Pigmentation des cellules de Kupffer (souris mâles)	16,5	10,9	1,84	1	0,17
Pigmentation des cellules de Kupffer (souris femelles)	6,6	2,9	1,77	2	0,41

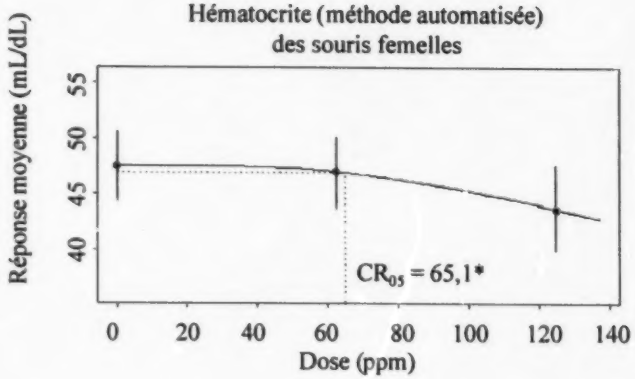
1. On élimine le groupe exposé à la dose maximale afin de supprimer le fléchissement dans le rapport entre la dose et la réponse.

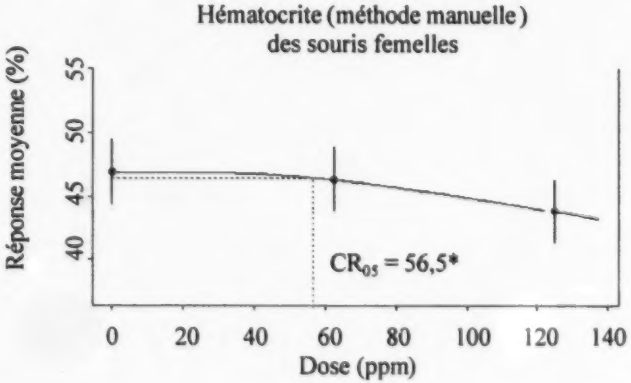
Figure 1 : Courbes de la relation exposition-réponse pour les effets hématologiques chez les souris et les rats

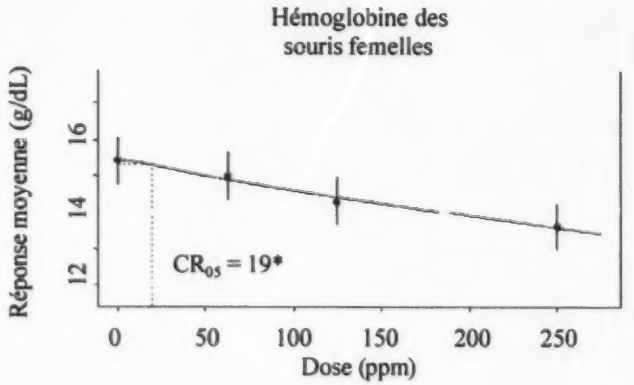


* CR_{05} non corrigée pour l'administration de doses non constantes.

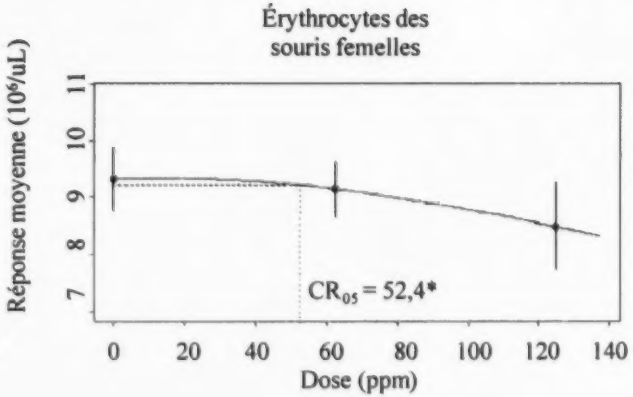


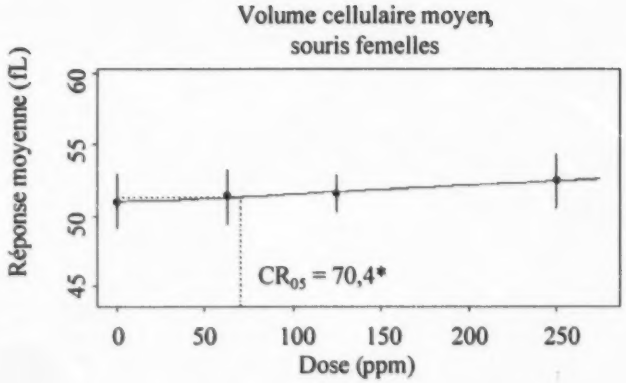


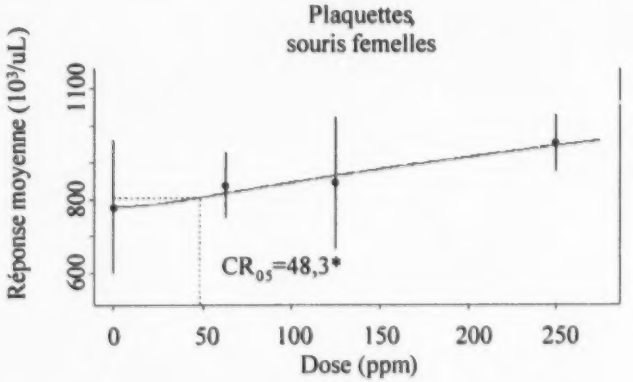


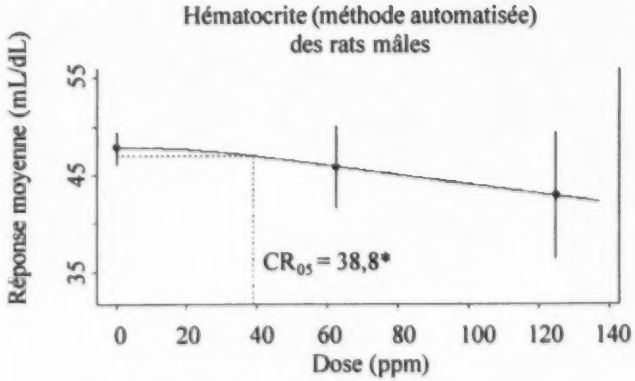


* CR_{05} non corrigée pour l'administration de doses non constantes.

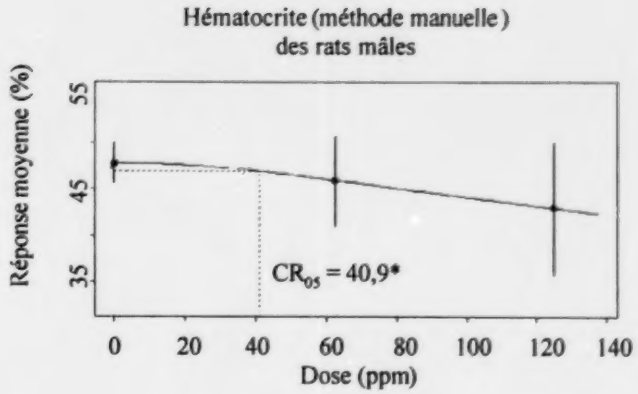


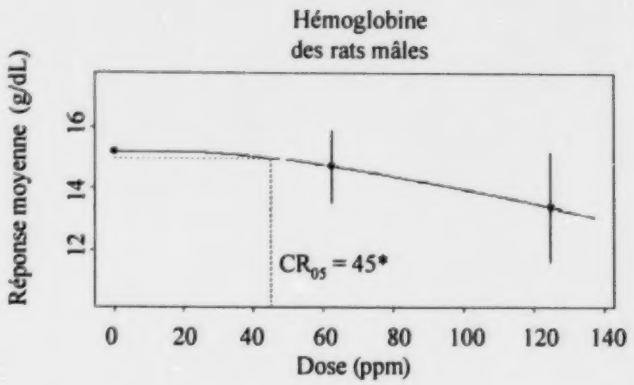


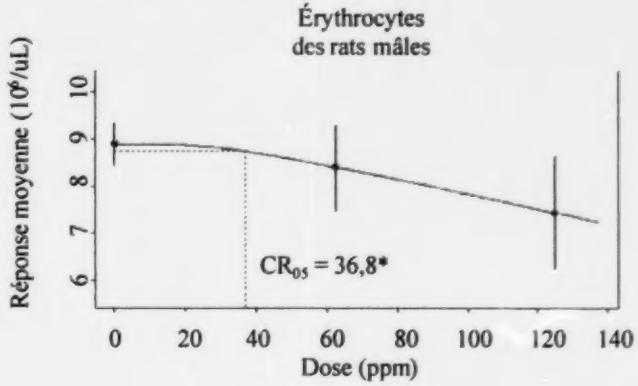


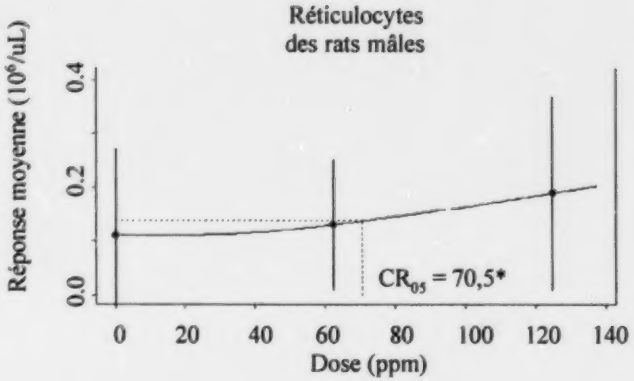


* CR_{05} non corrigée pour l'administration de doses non constantes.

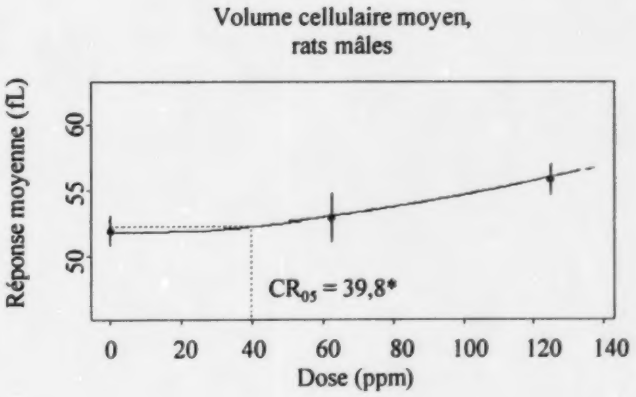


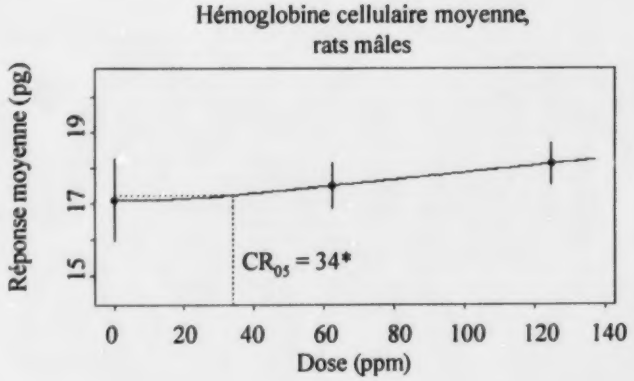


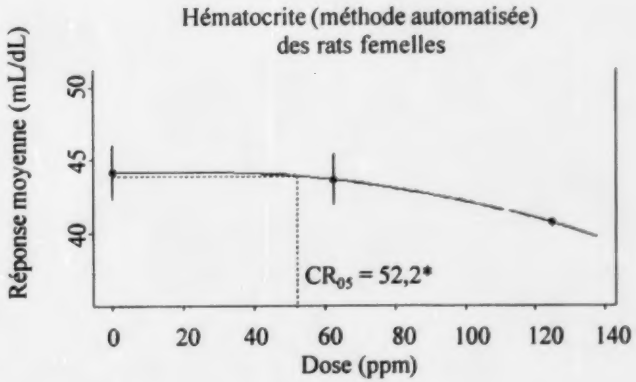


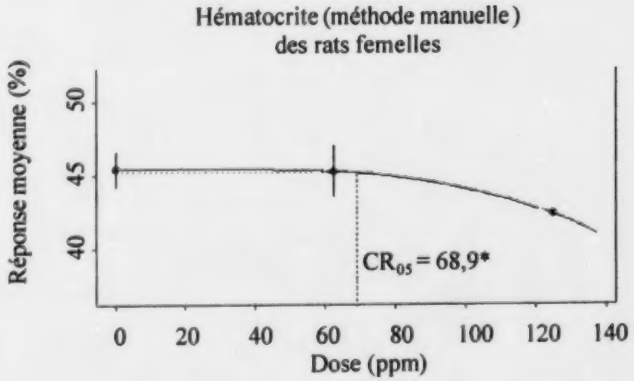


* CR_{05} non corrigée pour l'administration de doses non constantes.

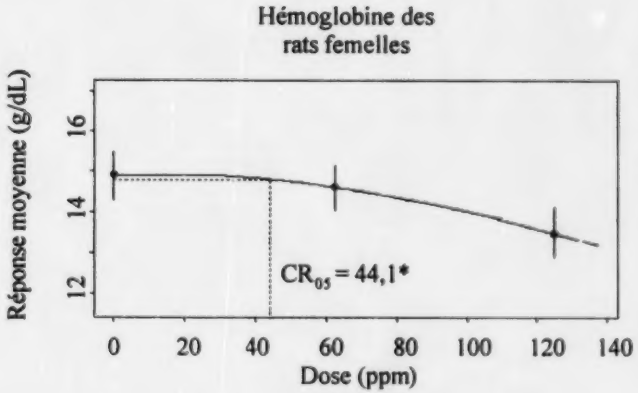


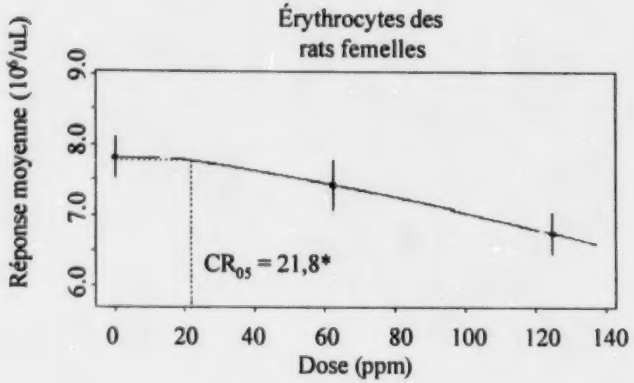


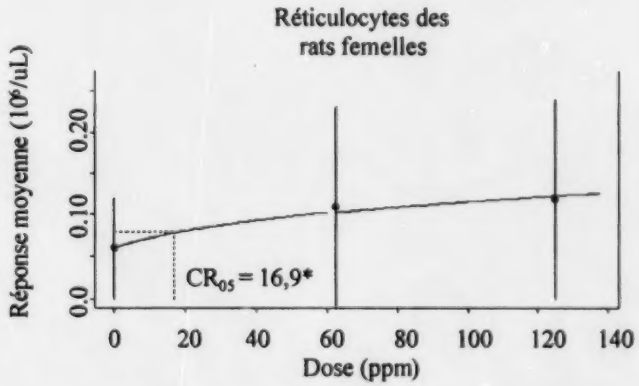


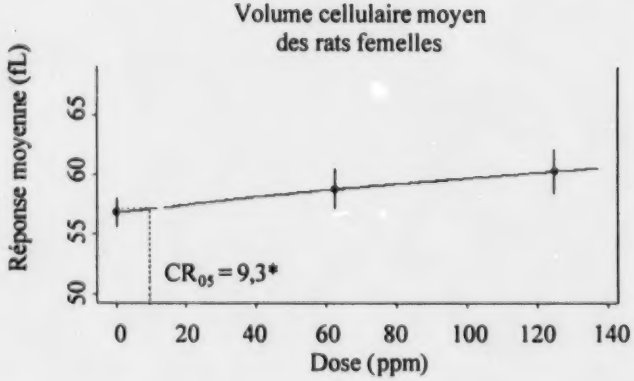


* CR_{05} non corrigée pour l'administration de doses non constantes.

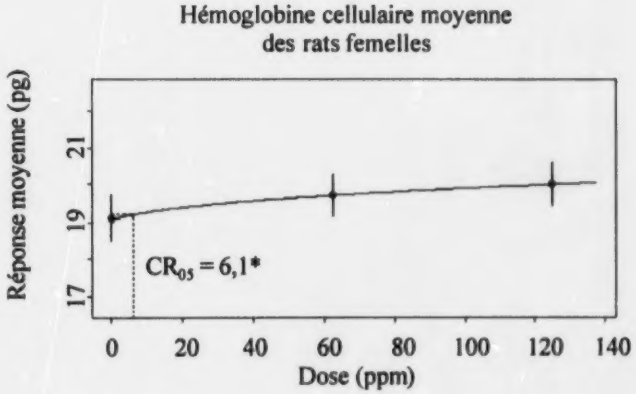






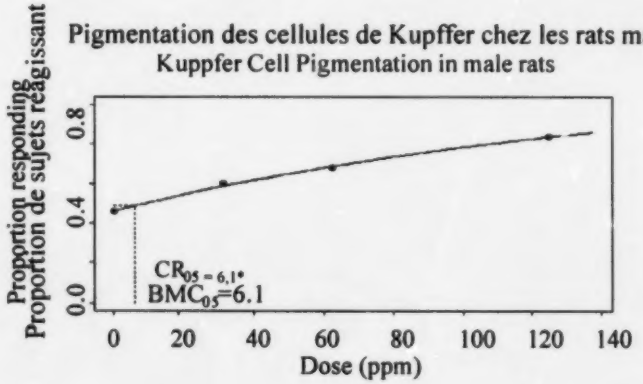


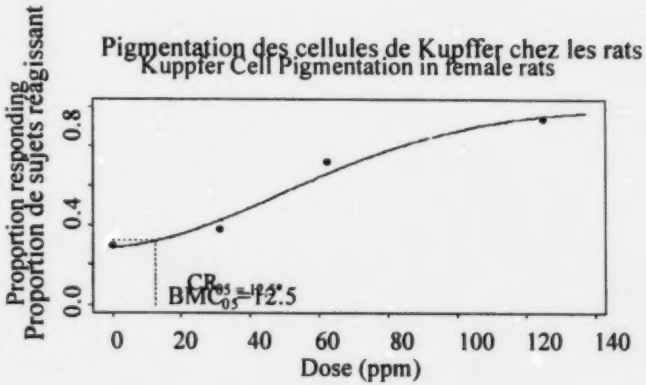
* CR_{05} non corrigée pour l'administration de doses non constantes.

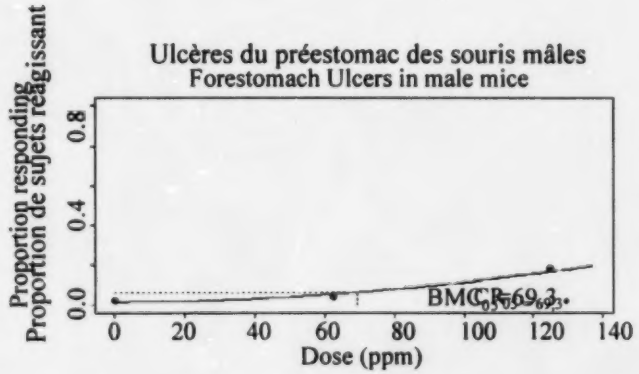


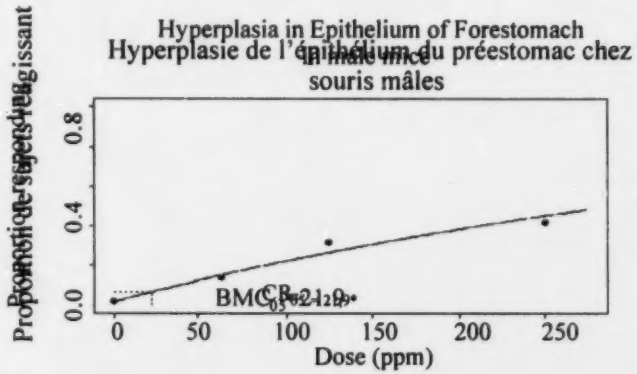
* CR_{05} non corrigée pour l'administration de doses non constantes.

Figure 2 : Courbes de la relation exposition-réponse pour les effets non hématologiques chez les souris et les rats

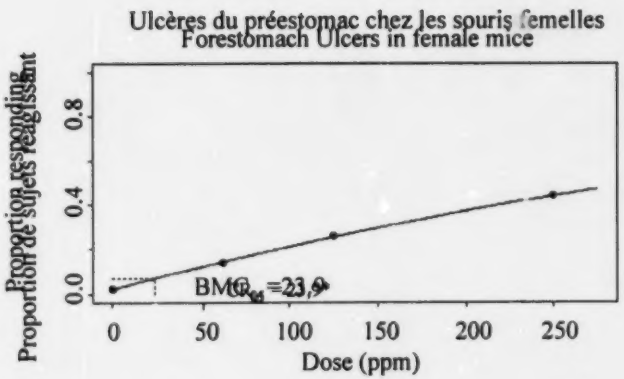


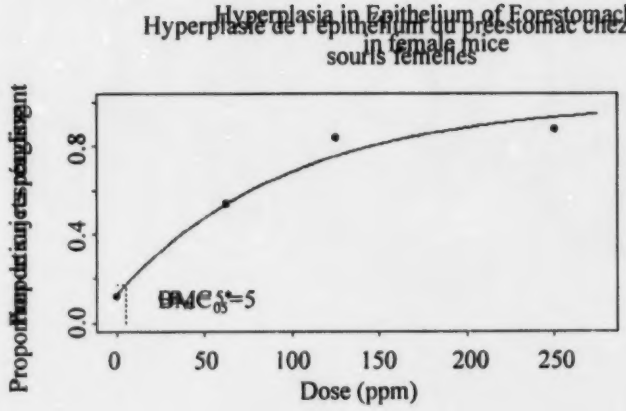


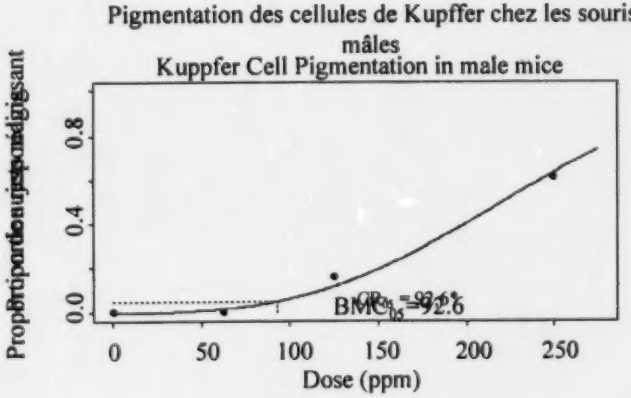


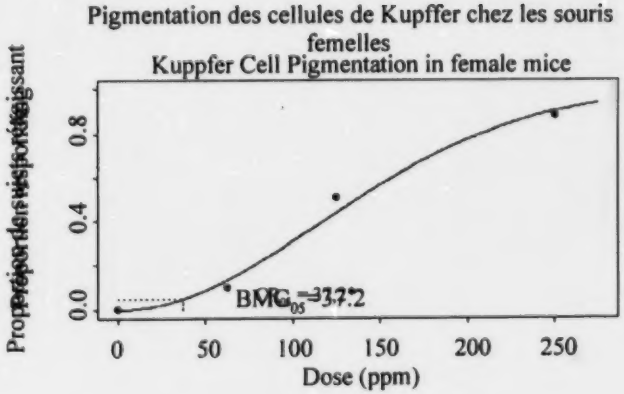


*CR_{05} non corrigée pour l'administration de doses non constantes
*BMC_{05} unadjusted for non-constant dosing









* BMC_{05} unadjusted for non-constant dosing
CR_{05} non corrigée pour l'administration de doses non constantes

ANNEXE A. — Stratégies de recherche utilisées pour relever les données pertinentes

Évaluation environnementale

On a relevé les données utiles à l'évaluation du caractère toxique ou non du 2-butoxyéthanol dans l'environnement, au sens de la LCPE de 1999, dans les rapports de synthèse et les textes de référence publiés ainsi que par les recherches en ligne effectuées entre janvier et mai 1996, dans les bases de données suivantes : ASFA (Aquatic Sciences and Fisheries Abstracts, Cambridge Scientific Abstracts; 1990-1996), BIOSIS (Biosciences Information Services; 1990-1996), CAB (Bureaux agricoles du Commonwealth; 1990-1996), CESARS (Chemical Evaluation Search and Retrieval System, ministère de l'Environnement de l'Ontario et département des Ressources naturelles du Michigan; 1996), CHRIS (Chemical Hazard Release Information System; 1964-1985), Current Contents (Institute for Scientific Information; 1993, 1994, 1995, jusqu'au 15 janvier 1996), ELIAS (Environmental Library Integrated Automated System [Système automatisé intégré des bibliothèques de l'environnement, Bibliothèque d'Environnement Canada]; janvier 1996), Enviroline (R.R. Bowker Publishing Co.; novembre 1995 à juin 1996), Environmental Abstracts (1975 à février 1996), Environmental Bibliography (Environmental Studies Institute, International Academy at Santa Barbara; 1990-1996), GEOREF (Geo Reference Information System, American Geological Institute; 1990-1996), HSDB (Banque de données sur les substances dangereuses, U.S. National Library of Medicine; 1996), Life Sciences (Cambridge Scientific Abstracts; 1990-1996), NTIS (National Technical Information Service, département du Commerce des États-Unis; 1990-1996), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine; 1990-1996), POLTOX (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine; 1990-1995), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, U.S. National Institute for Occupational Safety and Health; 1996), Toxline (U.S. National Library of Medicine; 1990-1996), TRI93 (Toxic Chemical Release Inventory, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances; 1993), USEPA-ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk, U.S. Environmental Protection Agency; jusqu'au 21 décembre 1994), WASTEINFO (Waste Management Information Bureau of the American Energy Agency; 1973 à septembre 1995) et Water Resources Abstracts (U.S. Geological Survey, département de l'Intérieur des États-Unis; 1990-1996). On a utilisé Reveal Alert pour conserver un registre permanent des publications scientifiques courantes relatives aux éventuels effets du 2-butoxyéthanol sur l'environnement. Les données obtenues après le 30 septembre 1999 n'ont pas été prises en considération dans la présente évaluation.

En outre, on a envoyé un questionnaire à l'industrie canadienne, en application de l'article 16 de la LCPE (Environnement Canada, 1997b, c). Les entreprises visées dont les activités mettaient en jeu plus de 1 000 kg de 2-butoxyéthanol ont été tenues de fournir des renseignements sur les utilisations, les rejets, les concentrations dans l'environnement, les effets ou d'autres données qui leur étaient disponibles sur le 2-butoxyéthanol.

Évaluation pour la santé

Outre les études englobées dans l'examen préparé par BIBRA Toxicology International et les études pertinentes comprises dans les rapports publiés par le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISC, 1998) et l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 1998), on a relevé des données récentes grâce à des recherches dans les bases de données suivantes, à compter d'août 1996, en employant le nom chimique ou le nº CAS du 2-butoxyéthanol et de l'acétate de 2-butoxyéthyle : Canadian Research Index, DIALOG (Cancerlit, Environmental Bibliography, Waternet, Water Resources Abstracts, Enviroline, CAB Abstracts, Food Science and Technology Abstracts, Pollution Abstracts and NTIS), Medline, Toxline Plus et TOXNET (CCRIS [Chemical Carcinogenesis Research Information System, U.S. National Cancer Institute], GENE-TOX [Genetic Toxicology, U.S. Environmental Protection Agency] et EMIC [Environmental Mutagen Information Center database, Oak Ridge National Laboratory]). On a pris en considération les données acquises en octobre 1999 pour leur inclusion dans le présent rapport.

Outre ces bases de données, on a aussi contacté des fonctionnaires du Bureau de la sécurité des produits et de la Direction des médicaments de Santé Canada ainsi que de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire pour obtenir des renseignements pertinents pour la présente évaluation.